ACADEMIE de PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1973

THÈSE

N° 121

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Edgar CHALET

né le 30-05-1946 à BRIOUDE (Haute Loire)

Présentée et soutenue publiquement le _____ *19*__

ETUDE COMPARATIVE DE
QUELQUES DONNEES CLINIQUES,
BIOLOGIQUES et HISTOLOGIQUES
CHEZ LES ETHYLIQUES.
A PROPOS DE 180 OBSERVATIONS.

Président : M. BRICAIRE *, Professeur*

ACADEMIE de PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1973 — **THÈSE** — N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Edgar C H A L E T

né le 30-05-1946 à BRIOUDE (Haute Loire)

Présentée et soutenue publiquement le _____ *19*__

ETUDE COMPARATIVE DE
QUELQUES DONNEES CLINIQUES,
BIOLOGIQUES et HISTOLOGIQUES
CHEZ LES ETHYLIQUES.
A PROPOS DE 180 OBSERVATIONS.

Président : M. BRICAIRE *, Professeur*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon grand-père

In memoriam

A mes grands-parents

A mon père et à ma mère

A ma soeur.

A Michèle

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0035

A Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine

de Paris

Chef de Service à l'Hôpital COCHIN,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury et qui a si bien su nous apporter, au début de nos études médicales, son expérience du malade et de la maladie.

A Monsieur le Professeur Armand MOLINIER
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chef du service de Médecine Générale
de l'Hôpital de Rambouillet,

qui a bien voulu nous honorer de sa confiance pour la surveillance des malades de son service et pour la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

A nos maîtres au cours de nos études.

Monsieur le Professeur Jean-Louis FUNCK-BRENTANO
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Nephrologue de l'Hôpital Necker
Avec notre profond respect.

Monsieur le Professeur Marcel FEVRE

Monsieur le Professeur Paul PADOVANI

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Monsieur le Professeur Denys PELLERIN

Monsieur le Professeur Maurice CARA

Monsieur le Professeur Raymond MONDE.

A Monsieur le Docteur Georges SCHLESINGER

Médecin du staff médical de l'Hôpital
Américain de Neuilly.

A Monsieur le Docteur Pierre IMBERT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
de Paris

A Monsieur le Docteur Philippe LEMANT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
de Paris

Avec notre amicale reconnaissance.

A Madame la Surveillante et à Mesdames les Infirmières du Service de Médecine Hommes de l'Hôpital de Rambouillet

A Monsieur le Docteur COUDURIER et au personnel du laboratoire de l'Hôpital de Rambouillet

A Monsieur le Docteur CHOME et à l'équipe du laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital de Versailles.

Avec nos remerciements.

P L A N

- Introduction

- Méthode d'étude

I : Techniques d'étude anatomo-pathologique

- généralités
- technique
- tolérance
- lésions hépatiques observées
  - . Physiopathologie des lésions
  - . histogénèse de la cirrhose
  - . réversibilité des lésions
  - . aspects histologiques observés

II : Etude parallèle de la clinique et de l'histopathologie

- sexe
- âge
- considérations générales
- symptomatologie clinique
  - . signes généraux cliniques
  - . le foie éthylique
  - . la polynévrite éthylique
  - . ictère et hypertension portale clinique
  - . désordres psychiques
  - . maladies associées
- conclusions

III : Etude parallèle anatomo-biologique

Chapitre I : les explorations fonctionnelles hépatiques

A. Méthode d'étude

B. Résultats

- I Fonction d'épuration plasmatique du foie :BSP
- 2 Fonction d'excrétion biliaire :
  - a) Bilirubinémie
  - b) Phosphatases alcalines sériques
- 3 Syndrome de cytolyse : transaminasémie
- 4 Syndrome inflammatoire :Mac Lagan test
- 5 Syndrome d'insuffisance cellulaire hépatique
  - a) Dosage du complexe prothrombique
  - b) Cholestérol total et estérifié
    Rapport d'estérification
  - c) Rapport sérumalbumine/serumglobuline

C. Conclusion.

Chapitre II : perturbations hématologiques

Chapitre III : quelques considérations sur les variations de l'azotémie chez les éthyliques chroniques.

Tableau des principales altérations cliniques et biologiques en fonction des altérations anatomiques.

- Conclusion.

ETUDE COMPARATIVE DE QUELQUES DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES CHEZ LES ETHYLIQUES

A PROPOS DE I80 OBSERVATIONS

L'alcoolisme est en France, un fléau social majeur.

Mais longtemps, l'intoxication reste cliniquement latente. Or, plus précoce est son traitement, plus grandes sont les chances de guérison. Il est impérieux de ce fait, de dépister dès le début, avant qu'elles ne soient devenues trop délabrantes et irréversibles, les premières lésions.

Quelles sont ces premières lésions ?

Quel est le tableau clinique et biologique qui correspond aux diverses altérations anatomiques rencontrées ?

Quelles sont les données que nous apportent, pour fonder notre pronostic et guider la thérapeutique, les examens de laboratoire et l'histopathologie ?

Tel est le but que nous nous sommes partiellement proposé, en étudiant et en comparant les renseignements fournis par la clinique, l'exploration biologique et l'examen des prélèvements biopsiques du foie de I80 malades arrivés à des stades divers de l'intoxication éthylique chronique, mais en excluant de notre propos, l'étude approfondie des éventuelles altérations neurologiques concomittantes.

METHODE D'ETUDE

Notre étude porte sur I80 dossiers d'éthyliques hospitalisés entre I970 et I973 dans le service de Médecine générale de l'Hôpital de Rambouillet (Professeur MOLINIER). Il s'agit pour la grande majorité d'entre eux, de malades admis pour une cure de désintoxication alcoolique, adressés par leur médecin, ou par une Consultation d'Hygiène Mentale, ou par des services sociaux. Ailleurs, la désintoxication est sollicitée par le malade lui-même ou par sa famille. Ailleurs encore, une complication a motivé l'hospitalisation : ictère, syndrôme oedémateux, hémorragie, polynévrite, crise d'épilepsie, troubles du comportement, délirium tremens, encéphalopathies. Ailleurs enfin, l'intoxication est découverte au cours d'une hospitalisation pour un tout autre motif.

Chez ces malades, éthyliques connus ou suspectés, la ponction biopsie hépatique a été effectuée chaque fois qu'elle était réalisable.

Nous n'apportons ici que des dossiers de malades chez qui la biopsie a été effectuée, excluant ainsi de notre étude, les malades qui notamment, présentaient de graves troubles de coagulation.

I - TECHNIQUE D'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Généralités

La biopsie hépatique a été généralement effectuée dans les premiers jours de l'hospitalisation, - toujours en dehors des épreuves de conditionnement -, et après contrôle biologique de la coagulation. Nous n'avons jamais fait la P. B. H. à des taux de prothrombine inférieurs à 50 % ; encore convient-il de préciser qu'entre des T.P. de 50 et 60 %, la biopsie n'a été effectuée qu'après vitaminothérapie K I parentérale et sous couvert d'injections d'hémostatiques la veille et le jour de l'examen "encadrant la biopsie". (DICYNONE - ADRENOXYL).

Techniques

Le prélèvement a été effectué par ponction - biopsie transcutanée à l'aiguille de Menghini (2 mm de Ø) avec laquelle on pratique une ponction aspiration.

La voie d'abord utilisée a été, dans la grande majorité des cas, la voie intercostale (préconisée par Roholm et Iversen), par abord latérothoracique du 8è, 9è ou I0è espace intercostal droit. La voie abdominale antérieure préconisée par Fiessinger a été exceptionnellement préférée pour de gros foies débordant largement les fausses côtes.

.../...

L'examen s'effectue sur le malade en Décubitus latéral gauche léger, après anesthésie locale soigneuse plan par plan, de la paroi à la capsule de Glisson. L'aiguille avec son mandrin est enfoncée jusqu'à traverser la capsule de Glisson. On enlève alors le mandrin et on adapte une seringue bien étanche de 30 ou 50 cc. On enfonce l'aiguille dans le foie en tournant l'ensemble de l'instrument et en exerçant simultanément une aspiration avec la seringue, puis on retire l'aiguille en continuant à aspirer. Il est capital que le malade retienne sa respiration pendant l'examen. Il est en général facile d'obtenir celà par une bonne anesthésie locale qui rend l'examen pratiquement indolore.

On obtient ainsi une "carotte" de parenchyme hépatique que l'on dépose dans du formol et qu'on adresse au laboratoire d'anatomopathologie.

Le fragment y est inclus dans la paraffine, puis déshydraté et examiné au microscope.

L'examen terminé, le malade observe un repos allongé de 4 à 6 heures, avec une vessie de glace sur l'hypocondre droit. Il doit être gardé en surveillance 24 heures au moins, ce qui justifie de n'effectuer la biopsie qu'en milieu hospitalier.

Nous avons toujours effectué la P.B.H. par cette méthode "A l'aveugle", réservant la P.B. sous contrôle laparoscopique à d'autres catégories de malades qu'il n'est pas notre propos d'étudier ici. Dans la quasi totalité des cas d'éthylisme où la crase sanguine ne nous permettait pas d'effectuer l'examen, la clinique et la biologie étaient suffisamment parlantes pour en dispenser le malade.

Tolérance

Sous réserve d'une bonne technique et d'être très rigoureux sur les précautions à prendre, notamment étude de la coagulation et surveillance, les incidents sont exceptionnels, ce qui concourt à donner à la méthode employée toute sa valeur, d'autant que les résultats qu'elle fournit sont d'importance.

Sur les 180 malades dont nous avons étudié les dossiers, il n'a été noté que :

- 1 douleur transitoire de l'hypocondre droit (disparue en 24 heures - pas de complication).
- 2 malaises avec tendance lipothymique pendant l'examen, survenus au demeurant chez des malades très anxieux.

La crainte, parfois la panique de certains de nos patients avant l'examen, n'a jamais été confirmée à postériori, et tous se sont étonnés après coup, de la bénignité de l'intervention, allant souvent même jusqu'à tranquiliser leurs voisins promis au même examen.

.../...

En outre, en I5 ans, près de 2.000 biopsies hépatiques ont été effectuées dans le service. Les accidents sont restés exceptionnels, mais justifient là encore, des précautions avant l'examen.

- 2 pneumothorax
- I ponction de kyste hydatique
- I ponction d'hydronéphrose majeure prise à tort pour une hépatomégalie sans conséquence.

Les lésions hépatiques observées

D'innombrables publications d'anatomopathologistes ont décrit les lésions anatomiques de l'atteinte alcoolique du foie.

Pour une étude comparative, il apparaissait nécessaire de diviser les aspects anatomiques en un certain nombre de classes, sachant bien que tout mode de classification était en partie arbitraire.

Physiopathologie des lésions

Disons tout de suite que nous n'entrerons pas dans la polémique construite autour de la physiopathologie des lésions hépatiques de l'alcoolisme. Tel n'est pas notre propos ici.

Nous nous bornerons à en rappeler brièvement les termes.

- la responsabilité directe de l'éthanol dans la génèse de la cirrhose éthylique a d'abord été admise largement. Je ne citerai que les travaux de Cachera et de Lieber aux U.S.A.

- puis a été avancée la théorie nutritionnelle qui s'est appuyée sur l'action des régimes carencés et la découverte des toxines hépatotropes pour invoquer la responsabilité des déséquilibres nutritionnels associés à l'éthylisme dans la génèse des lésions hépatiques et singulièrement des cirrhoses (Harttrogt).

Chacune des deux conceptions a probablement sa part de responsabilité.

- au demeurant, l'animal n'est pas l'homme et il est bien impossible pour des motifs éthiques, de créer expérimentalement une cirrhose alcoolique chez l'homme pour confirmer une théorie.

Histogénèse de la cirrhose

Un autre sujet de controverses est né de la difficulté pratique de démontrer l'évolution vers la cirrhose des premières lésions hépatiques observées chez l'alcoolique, et singulièrement de la stéatose vers la cirrhose.

.../...

Albot (I3I) et Cachera (33) ont pu suivre sur des ponctions biopsies répétées, effectuées chez des buveurs invétérés, la cirrhogénèse. Ils ont insisté sur l'hépatite cytolytique parfois masquée, responsable de l'évolution cirrhogène.

"La génèse d'une cirrhose n'est possible que si la cicatrice scléreuse se développe sur un foie déjà modifié préalablement par un processus chronique qui associe des lésions dégénératives parcellaires et une réaction hyperplasique compensatrice nodulaire".

"La stéatose en disparaissant, n'engendre pas directement la cirrhose. Elle n'est qu'une surcharge ; ce sont les lésions d'hépatite parenchymateuse et mésenchymateuse que masquait la stéatose, qui conduisent au processus cirrhotique".

Albot (I3I)

Ce qui a permis à Galambos d'affirmer :

"Aujourd'hui, il n'y a pas de preuves que la stéatose entraîne la cirrhose chez l'homme" (69).

Réversibilité des lésions hépatiques

Ceci nous amène à nous interroger sur la réversibilité des lésions que nous allons décrire, c'est-à-dire sur le problème capital du pronostic que la biopsie du foie va nous aider à formuler.

- La stéatose disparaît toujours, parfois même malgré la poursuite de l'intoxication. Elle est réversible, car rien n'est encore détruit dans la cellule: le trouble, bien qu'à traduction anatomique, est purement fonctionnel (78) ; que les conditions métaboliques s'améliorent et les graisses intracellulaires seront dégradées : la cellule hépatique sera susceptible de redevenir normale, anatomiquement et fonctionnellement (ceci du moins dans le cas d'une stéatose pure, isolée) ; néanmoins, une évolution irréversible et mortelle a pu être observée (Cachera - Lamotte : 34).

- Les lésions de nécrose cellulaire ne sont susceptibles de régresser qu'avec un sevrage de l'intoxication et un régime supplémenté.

- La fibrose est-elle susceptible de résorption ? A la lumière des travaux de Popper et de Perez-Tamayo (I03) et de Hutterer (74) sur l'étude biochimique des biopsies hépatiques, il apparaît qu'une fibrose "jeune", riche en cellules et à bandes collagènes, fines ou éparses, est susceptible de régresser, alors qu'une fibrose épaisse et paucicellulaire, plus "constituée" est probablement définitive.

.../...

Aspects histologiques observés

La classification des lésions a été l'objet de nombreuses descriptions :

——→ En 1931, Albot décrit le premier (5) la clarification cellulaire généralisée qui représente l'aspect le plus fréquent de l'hépatocyte au cours "des hépatites parenchymateuses diffuses" observées chez l'alcoolique. L'auteur décrit les stades successifs (3).

a) Hépatite alcoolique subaigüe à cellules claires

C'est la frontière entre le fonctionnement antitoxique normal et le surménage antitoxique, source de lésions. C'est le premier stade de la souffrance cellulaire alcoolique conduisant à la cirrhose. Parfois, est réalisée une véritable Ballonisation cellulaire ; on a parlé de "dégénérescence hydropique".

Il n'existe à ce stade :

- ni sclérose
- ni réaction inflammatoire
- ni hypertrophie modulaire

b) Hépatite alcoolique subaigüe stéatosique

Ici est réalisée une surcharge lipidique prédominante des cellules, réalisant un aspect de "multiples vides" sur la lame ; à côté de l'aspect courant des volumineuses vacuoles, Albot avait signalé la présence de petites vacuoles dans quelques hépatites subaigües à cellules claires, que la microscopie électronique avait révélées ; ce qui suggérait à l'auteur l'absence de différence essentielle entre les hépatites à cellules claires et les hépatites stéatosiques.

c) Les hépatites alcooliques subaigüe cirrhogènes

réalisaient sur les lames un aspect bigarré par la juxtaposition de :

- plages de cellules clarifiées
- plages de stéatose plus ou moins importante
- bandes de cellules en "nécrose acidophile"
- surtout de nodules arrondis de petites cellules parenchymateuses néoformées, groupées sans disposition trabéculaire.

d) Les cirrhoses constituées

associant des phénomènes nécrotiques dont l'aspect le plus typique est le corps hyalin décrit par Mallory au début du siècle.

.../...

- une réaction inflammatoire
- une fibrose extensive
- une hypertrophie nodulaire
- de fréquentes lésions de surcharge.

——→Depuis , la plupart des études distinguent :

1) la précirrhose, regroupant toutes les hépatites alcooliques, stéatosiques ou cytolytiques, où apparaissent plus ou moins dissociés et prononcés, les éléments histologiques caractéristiques de la cirrhose (sclérose, zônes d'atrophie cellulaire, hyperplasie nodulaire) en voie de constitution.

2) la cirrhose alcoolique nettement constituée anatomiquement.

Nous avons adopté, pour notre part, la classification suivante. Nous signalerons brièvement au passage, la signification des aspects observés, telle que les méthodes d'investigation moderne et notamment la microscopie électronique, ont permis de l'entrevoir.

I - Stade I : Hépatite à cellules claires et foie peu altéré

(49 cas)

Ce groupe est constitué de malades chez lesquels on a observé les premiers stigmates de souffrance cellulaire alcodique.

Une seule fois, le foie a paru optiquement normal et pourtant déjà existaient chez cette malade, des signes hématologiques. Sans doute, peut-on conclure que la biopsie a été faite en parenchyme sain, et que des altérations anatomiques auraient été trouvées si la biopsie avait été renouvelée.

Dans tous LES AUTRES CAS, on constate des lésions, souvent minimes, mais traduisant déjà une souffrance métabolique, alors même que les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ou très discrètement perturbées. LA PRECESSION des signes anatomiques sur la biologie voire la clinique est la première conclusion de cette étude. Nous y reviendrons.

Les manifestations histologiques observées dans nos observations consistent en :

+ Lésions dégénératives à minima des hépatocytes, anisocaryose, aspect fréquent de "noyau double" ; modifications tinctoriales hépatocytaires. Anysocytose : à côté de cellules normales, polyédriques de 20 à 30 µ on rencontre d'autres éléments de taille irrégulière, les uns hypertrophiés, les autres atrophiés.

+ Lésions de cytolyse où les hépatocytes subissent une clarification, parfois ballonisante.

.../...

Or, l'ultramicroscopie révèle que les premières altérations à apparaître sont (58-59-99) :

- des modifications des mitochondries, déformées, souvent hypertrophiques, dont les crêtes sont raréfiées.

- un gonflement du réticulum endoplasmique agranulaire et de l'ergastoplasme.

Ce sont ces modifications qui sont responsables des cellules ballonisées de la microscopie photonique. Mais elles sont parfois trop discrètes pour être décelables autrement que par le microscope électronique. Celui-ci a donc permis de prouver que le délabrement du foie des buveurs est précoce et sévère, plus qu'on ne l'avait cru pendant longtemps.

En outre, on peut voir :

. Des zônes de nécrose intracytoplasmique, les cytolysomes.

. Des corps hyalins, sortes d'amas intracytoplasmiques à limite irrégulière, que MALLORY considérait comme caractéristiques du foie alcoolique.
Au microscope électronique, ils semblent correspondre à des lésions ergastoplasmiques.

. Une stéatose, à ce stade discrète, sans forme de vacuoles graisseuses ; parfois, seul l'ultramicroscope révèle des gouttelettes dispersées autour du noyau. Nous allons y revenir.

+ Ces modifications cellulaires ne sont pas spécifiques de l'intoxication éthylique et peuvent se voir lors de nombreuses agressions hépatiques.

+ On rencontre enfin dans ce groupe, certaines biopsies qui ont révélé à côté des lésions décrites plus haut : la présence discrète de cellules inflammatoires, voire une fine fibrose exceptionnelle, toujours modérée et sans topographie particulière.

2 - Stade 2 : stéatose modérée (40 cas)

Dans ce groupe, la stéatose domine à l'examen des lames, mais elle reste modérée, intéressant moins de 30 % des cellules. Elle se présente sous forme de clartés arrondies disséminées dans le cytoplasme, envahissant parfois presque toute la cellule et repoussant alors en périphérie réticulum endoplasmique et mitochondries. Tantôt sans topographie particulière, tantôt elle est systématisée : centro-lobulaire ou périphérique.

Elle s'accompagne d'hypertrophie mitochondriale (mitochondries géantes de plusieurs microns de diamètre, arrondies et à sturcture interne remaniée, ou allongées) ; d'autres altérations mitochondriales ont pû être observées au microscope électronique qui a aussi révélé :

.../...

- des globules denses intracytoplasmiques,
- des inclusions nucléaires,
- des modifications modérées du réticulum endoplasmique,
- dans quelques cellules, des cytolysomes nombreux,
- une surcharge glycogénique,
- les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales des sinusoïdes hépatiques ne présentent pas d'anomalie marquée.

Nous rappellerons ici que la stéatose est susceptible de masquer au microscope optique des lésions cytolytiques sous-jacentes ; elle ne représente qu'une lésion de surcharge.

3) Stade 3: stéatose massive (33 cas)

Elle intéresse la majeure partie des cellules. Volontiers diffus, les dépôts graisseux peuvent envahir la cellule, voire former des kystes lipidiques par coalescence de vésicules graisseuses voisines.

Les mêmes altérations des organites intracytoplasmiques, notamment des mitochondries, que dans le stade 2, sont rencontrées mais majorées.

Des plages de clarification et de nécrose cellulaires affirment l'hépatite cytolytique sous-jacente, tandis qu'un léger degré/fibrillaire, d'ilôt s de collagène périportaux, avec parfois quelques cellules inflammatoires.

rratum p.10

4) Stade 4: Fibrose Portale (22 cas)

Dans ce groupe de malades, la fibrose représente la lésion histologique la plus évoluée. Le foie normal contient quelques fibres réticulaires dans l'espace de Disse, entre la paroi propre des hépatocytes et les cellules endothéliales des sinusoïdes. Ici, on observe une accentuation considérable du tissu conjonctif. Il s'agit d'une fibrose jeune, diffuse, infiltrant le parenchyme, tronçonnant les travées, dans les formes graves, au maximum insolant chaque cellule hépatique.

Parallèlement, on peut observer :

- une multiplication de cellules inflammatoires : lymphocytes, plasmocytes, fibroblastes, cellules de Duffer, parfois polynucléaires ; elle est souvent couplée à la fibrogénèse.

- une stéatose, plus ou moins intense, d'ailleurs contingente et le plus souvent discrète à ce stade.

- tous les aspects de la souffrance cellulaire qu'on peut voir aux premiers stades, et qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques de l'intoxication alcoolique.

Ces éléments sont plus ou moins prononcés et diversement groupés. Histologiquement, il n'y a pas de véritable cirrhose,

Néanmoins, il s'agit ici de la véritable PRECIRRHOSE, surtout lorsque les lames fibreuses sont épaisses, pauci-cellulaires, extensives et à ce stade certainement définitives.

5) Stade 5 : Cirrhose constituée (36 cas)

Le terme de cirrhose définit non pas une maladie, mais un état anatomique du foie ; les lésions de l'état cirrhotique intéressent l'ensemble du foie qui présente :

- une nécrose cellulaire,
- une fibrose diffuse,
- des nodules parenchymateux de régénération,
- une désorganisation de l'architecture lobulaire.

De façon plus complète :

- la lésion cellulaire ne présente pas de caractère particulier par rapport aux lésions observées dans les stades précédents,

- la prolifération fibreuse est responsable d'une segmentation du parenchyme qui progresse et donne au maximum l'aspect micronodulaire caractéristique de la cirrhose alcoolique. Il est habituel de rencontrer au sein de ce tissu collagène : des cellules inflammatoires, des néocanalicules biliaires, des lacs vasculaires qui forment shunt entre les branches de la veine porte et de l'artère hépatique.

- la régénération cellulaire entraîne la formation de nodules de réparation qui gardent un drainage veineux sus-hépatique, et de nodules de régénération sans connections vasculaires normales.

- la forme anatomique de la cirrhose, atrophique ou hypertrophique, macro ou micronodulaire, est liée à l'intensité de la régénération et à la topographie des septa.

Les lésions de surcharge sont dominées par la stéatose, quasi constante, de degré divers. La stase biliaire est rarement importante. Quant à la surcharge ferrique, révélée par la coloration de Perls, elle est assez fréquente, et même avant le stade de cirrhose constituée, le pigment peut être retrouvé dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et la sclérose elle-même.

-=-=-=-=-=-=-

---

* Erratum : Page 9 - 3) dernier paragraphe -

lire : tandis qu'un léger degré de sclérose apparaît souvent sous la forme d'un épaississement fibrillaire, d'îlots.....

II - ETUDE PARALLELE DE LA CLINIQUE ET DE L'HISTOPATHOLOGIE

I80 éthyliques chroniques ont subi une biopsie hépatique.

- Sexe : Parmi eux, 9 % de femmes : I6 femmes et I64 hommes ; sans doute ne faut-il voir là qu'une conséquence du mode particulier de recrutement dans le service, l'homme étant plus souvent soumis à une cure de désintoxication, ne serait-ce que pour parler des désintoxications souhaitées par l'employeur.

  Les 3/4 de ces femmes (I2 sur I6) ont des lésions anatomiques majeures (stades III, IV, V) : on connaît la fragilité féminine particulière à l'alcoolisme chronique : chez la femme les cirrhoses vont vite (60).

- Age :. Les âges extrêmes sont 20 et 76 ans pour les hommes, 28 et 67 ans pour les femmes.

  . L'âge moyen est d'un peu plus de 45 ans pour l'ensemble de la population étudiée, aussi bien pour les hommes que pour les femmes.

  L'âge moyen dans chaque catégorie est de :

  - 44 ans I/2 pour le stade I (avec des extrêmes de 20 et 68 ans)
  - 42 ans et demi au stade 2 (extrêmes 24 et 67 ans)
  - 43 ans au stade 3 (extrêmes 23 et 69 ans)
  - 47 ans et demi au stade 4 (extrêmes 29 et 69 ans)
  - 50 ans au stade 5 (extrêmes 29 et 76 ans).

  Ainsi, l'âge moyen des malades croît de la stéatose modérée, et de façon plus globale des lésions encore réversibles, jusqu'à la cirrhose.

  La tranche d'âge la plus représentée se situe entre 35 et 50 ans, et plus précisément entre 45 et 49 ans pour l'ensemble de la population étudiée (Tableau A).

  - 28 % des malades au stade I ont 50 ans ou plus
  - I5 % des malades au stade 2 ont 50 ans ou plus
  - 24 % des malades au stade 3 ont 50 ans ou plus
  - 40 % des malades au stade 4 ont 50 ans ou plus
  - 55 % des malades au stade 5 ont 50 ans ou plus.

- Aucun milieu social n'est épargné, néanmoins l'intoxication est plus fréquente dans les milieux moins favorisés.

- La boisson la plus souvent utilisée est le vin rouge, puis viennent la bière, les apéritifs, le vin blanc, le whisky, voire la liqueur de fraise.

.../...

- Ancienneté de l'intoxication :

Elle est très variable et son retentissement sur le foie l'est également.

Tel buveur depuis 30 ans ne révèlera à l'histologie qu'une hépatite à cellules claires, avec un cortège clinico-biologique des plus discrets ; tel autre, après un an d'intoxication révèlera les mêmes lésions ; en moyenne, un stade I s'obtient en 5 ans de boisson "modérée".

Inversement, une cirrhose se constitue en 20 et 30 ans, mais souvent en une quinzaine d'années seulement. Nous avons même trouvé une cirrhose chez :

- une femme de 39 ans buveuse invétérée depuis IO ans
- un homme de 32 ans buveur depuis IO ans
- un homme de 29 ans qui buvait par jour, depuis le service militaire, l'équivalent de 300 gr. d'alcool pur ...
- et une fibrose déjà bien délabrante chez un buveur depuis 8 ans.

LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Nous avons volontairement limité l'exposé des signes cliniques observés.

Nous ne détaillerons donc pas nettement les données de l'anamnèse, tant sont fréquents :

- l'anorexie, avec le particulier dégoût des viandes,
- l'asthénie,
- les nausées,
- la chute pondérale,
- les brûlures digestives et divers troubles digestifs,

tous signes souvent majorés par une recrudescence de l'intoxication, qui reconnaît dans de nombreux cas, un élément psychologique favorisant.

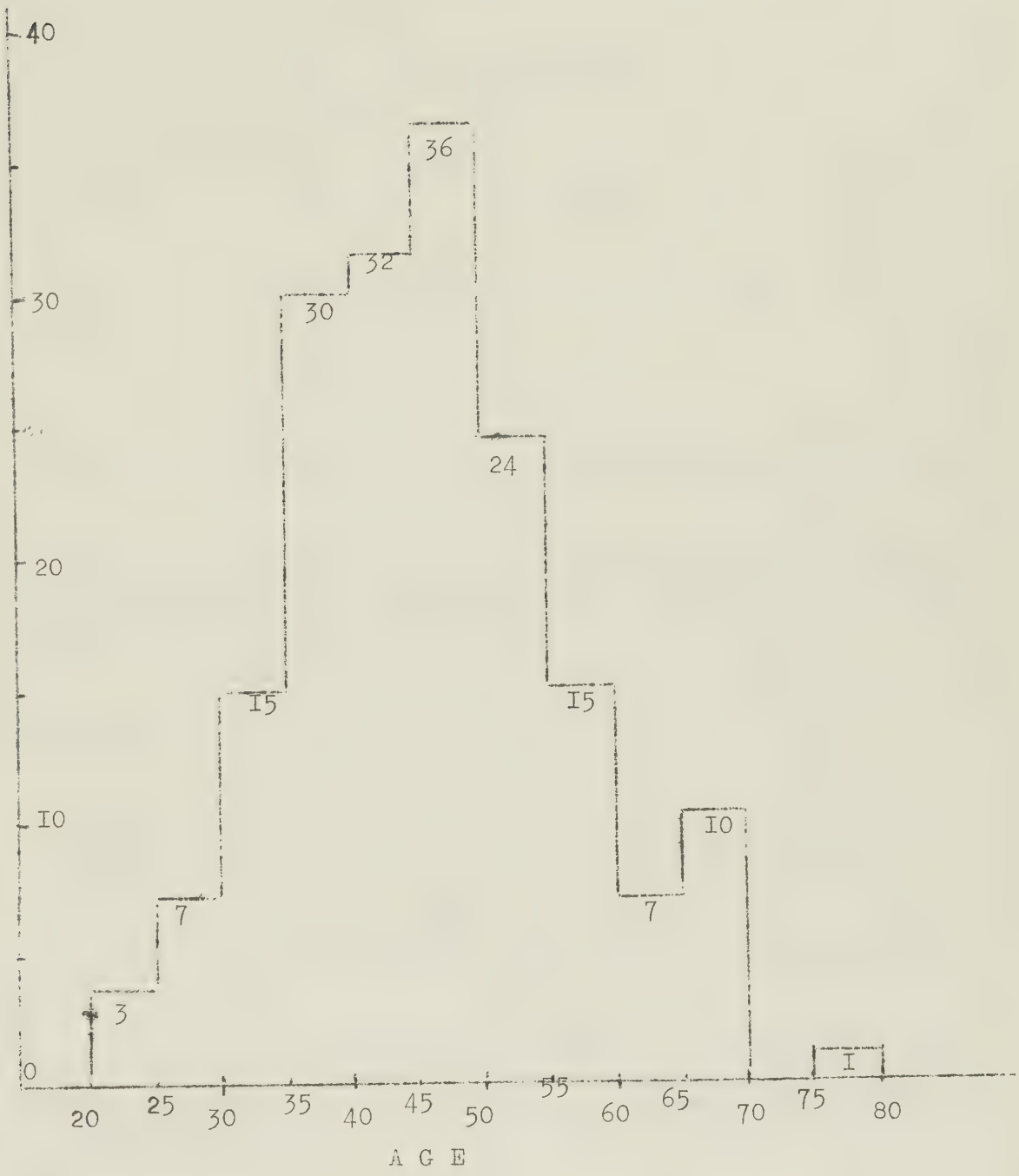
Nous insisterons plus particulièrement sur :

- les signes généraux cliniques,
- le gros foie éthylique,
- la polynévrite,
- l'ictère et l'hypertension portale clinique,
- les troubles psychiques,
- les maladies associées.

A - Les signes généraux cliniques

Nous entendons par là - l'anorexie
- l'asthénie
- l'amaigrissement
- la fièvre.

.../...



AGE DES MALADES DANS NOTRE ETUDE

Tableau A

On retrouve des signes généraux marqués chez 48 malades, soit chez 27 % des malades :

- au stade I (hépatite à cellules claires : H.C.C.)
  6 fois sur 49 (soit I2 %)

- au stade 2 (stéatose modérée)
  6 fois sur 40 (soit I5 %)

- au stade 3 (stéatose massive
  I0 fois sur 33 (soit 30 %)

- au stade 4 (fibrose)
  3 fois seulement sur 22 (soit I3 %)

- au stade 5 (cirrhose)
  23 fois sur 36 (soit 64 %)

  dont 4 fois des signes généraux majeurs et préoccupants.

Schématiquement, l'atteinte de l'état général est d'autant plus marquée, que les lésions hépatiques sont plus graves. Néanmoins, l'état général peut rester "correct" alors qu'une fibrose existe déjà : et voilà qui n'incitera pas le malade à s'arrêter de boire ...

La fréquence des signes généraux est signalée par de nombreux auteurs :

- Pour HELMAN (69) l'anorexie est quasi constante, l'asthénie est présente dans 77 % des cas, l'amaigrissement dans 59 %, la fièvre dans 36 % : mais il s'agit là d'une statistique globale portant sur 37 alcooliques subaigues hépatites.

- GALLAIS ET CASANOVA (37) trouvent aussi la fièvre peu fréquente, et en général indépendante de l'évolution anatomique.

- Tel n'est pas l'avis de BOIVIN, LAMELIN et FAUVERT (25), (79) qui insistent sur la fréquence de la fièvre, présente dans 2/3 des cas de stéatose, dépassant rarement 38° et décroissant lentement. Les mêmes auteurs insistent sur les signes généraux des stéatoses.

- Tous les travaux sur les cirrhoses s'accordent pour insister sur l'altération de l'état général.

- Tous s'accordent également sur la discrétion des signes généraux au cours des lésions débutantes d'hépatite cytolytique et de stéatose discrète : ainsi ALBOT (2), TILLIE (I24) Étienne MARTIN (52).

.../...

En résumé, les signes généraux ont une valeur pronostique de gravité dans la plupart des cas, mais ils peuvent exister lors d'altérations encore réversibles ou inversement, être absents à un stade évolué (fibrose voire cirrhose).

B - Le foie éthylique

L'hépatomégalie des alcooliques, trop souvent négligée ou retenue comme banale, doit être considérée par le médecin comme un état grave dont on ne peut prévoir l'évolution capricieuse et qui, dès sa découverte, va nécessiter un SEVRAGE absolu, un traitement énergique et souvent des mesures sociales. Ce n'est qu'en agissant précocement qu'on peut espérer enrayer une évolution cirrhogène.

Quelle est la fréquence du gros foie ? Quelle est la valeur de sa découverte ?

1) Dans les H.C.C. (stade I)

Le foie est augmenté de volume 31 fois (soit 63 % des malades). L'augmentation est alors le plus souvent modérée, jamais très importante ; elle est globale ; le foie est lisse, ferme, régulier, généralement indolore.

Les travaux publiés, s'ils signalent bien l'hépatomégalie dans les stades précoces d'hépatite alcoolique, insistent cependant sur sa contingence (2). Néanmoins, CASANOVA trouve chez 11 éthyliques à biopsie normale, 72,9 % d'hépatomégalies (37), mais l'on sait dans cette catégorie de malades la fréquence des lésions histologiques à minima et surtout les altérations ultrastructurales que le microscope électronique précise, faits qui nous ont conduit dans cette étude, à ne pas faire de catégorie "Foie normal".

2) Au cours des stéatoses (stades 2 - 3)

Nous constatons un gros foie :

- 30 fois dans les stéatoses modérées (soit 75 %)
- 27 fois dans les stéatoses massives (soit 82 %)

Les très gros foies sont encore peu fréquents (3 % des malades) ; ces données sont résumées dans le tableau (B) où l'hépatomégalie est schématiquement quantifiée : +, ++,+++, ou N (foie normal).

L'hépatomégalie est globale mais prédomine parfois sur le lobe gauche ; elle est lisse et régulière, ferme mais non dure avec un bord antérieur mousse ; elle est enfin isolée.

Il apparaît normal que la fréquence du gros foie augmente avec l'importance de la stéatose.

Mais il existe déjà dans 3/4 des cas avec une stéatose encore modérée ; ce sont d'ailleurs les conclusions de la plupart des auteurs :

.../...

	FOIE NON HYPERTROPHIE	HEPATOMEGALIES			TOTAL des Hépatomégalies
		+	++	+++	
HEPATITE A CELLULES CLAIRES 49 cas	I8 (37 %)	29	2 (4%)	0	3I (63 %)
STEATOSE MODEREE (40 cas)	I0 (25 %)	24	5 (I2%)	I(2,5%)	30 (75 %)
STEATOSE MASSIVE (33 cas)	6 (I8 %)	23	3 (9%)	I(3 %)	27 (82 %)
FIBROSE (22 cas)	5 (23 %)	I2	5 (23 %)	0	I7 (77 %)
CIRRHOSE (36 cas)	3 (8,3%)	I5	I2 (33%)	6(I7%)	33 (9I,7 %)
TOTAL I80Cas	42 (23 %)	77 (57,3 %)	27 (I5 %)	8 (4,4%)	I38 (76,7 %)

LE GROS FOIE ETHYLIQUE

Tableau B

. Pour BOIVIN et LAMELIN (25 - 79), 88 % de gros foies (sur 25 stéatoses pures), en général cliniquement isolées.

. Pour LEVY (82) : 75 % de gros foies ;

. Une statistique portant sur II2 stéatoses alcooliques d'importance variable, réunissant des observations de FAUVERT, BUCH, GOLDBERG et THOMSON, BRADUS, signale 87 % de gros foies (64-27-79-29).

. Pour CASANOVA (37) 64 % de gros foies seulement sur 30 cas de stéatoses.

. A l'opposé, 95 % pour THOMAS (I23) mais il est vrai que son étude réunit I9 stéatoses pures, I6 stéatocirrhoses et 5 stéatonécroses.

3) Dans les fibroses (stade 4)

L'hépatomégalie est très fréquente : I7 cas sur 22 soit 77 %. On ne la rencontre pas plus souvent que dans les stéatoses pures, voire moins souvent. Ces faits s'expliquent aisément : bien que la lésion soit plus évoluée et plus grave, on ne note pas comme dans les stéatoses, de grosse distension cellulaire par accumulation des graisses, et la fibrose n'est pas à ce point développée qu'elle entraîne une hypertrophie du tissu hépatique analogue à celle de certaines cirrhoses.

Il est difficile de comparer nos chiffres à ceux de la littérature, dans laquelle on ne retrouve pas un stade "fibrose" établi sur les mêmes critères que dans notre étude. On signalera cependant la statistique de TILLIE (I24) : 7I % de gros foies.

4) Dans les cirrhose enfin (stade 5)

L'hépatomégalie est quasi constante : 33 observations sur 36 (soit 9I,7 %). Le palper révèle un foie plus ferme que normalement, au bord inférieur épaissi ou parfois déjà dûr, à la surface lisse ou déjà granitée, foie le plus souvent indolore.

HELMAN signale 9I % d'hépatomégalies, TILLIE 62 % seulement, CASANOVA 70 % sur I0 cas.

Nos observations montrent que l'hépatomégalie des cirrhoses est nettement plus importante que dans les stades précédents, ce qui ressort bien du tableau (B), puisque dans 50 % des cas, elle est volumineuse.

A côté de celà, il est des atrophies hépatiques, dont rendent compte les statistiques de TILLIE et CASANOVA.

.../...

En conclusion de cette étude clinique du foie éthylique, nos observations révèlent d'abord la précocité de son hypertrophie dès l'intoxication débutante.

Il faut surtout considérer tout gros foie chez un alcoolique comme une cirrhose en puissance, et c'est pour celà que le gros foie de l'alcoolique n'est jamais banal ; en particulier la biopsie hépatique nous prouve bien qu'il ne faut pas attendre de constater l'aspect classique du foie dûr à bord tranchant pour parler de cirrhose, donc d'irréversibilité, donc de gravité.

Enfin, l'absence de foie palpable chez un éthylique n'élimine jamais l'hépatite, ni même la cirrhose. Là encore, la P.B.H. est irremplaçable.

C - La polynévrite éthylique

Elle mérite une étude détaillée dont nous avons résumé les conclusions dans le tableau (C). Son intensité chez chaque malade a été affectée des signes :

+ : début de polynévrite : crampes des membres inférieurs.

++ : Crampes, aréflexie achilléenne, troubles sympathiques des extrémités.

+++ : Polynévrite évoluée avec crampes, aréflexie totale des membres inférieurs, douleurs à la pression des masses musculaires, amyotrophie des membres inférieurs, et troubles de la marche fréquents.

N : Pas de signe clinique de polynévrite.

Les examens électriques des muscles et des nerfs n'ayant pas été faits à une échelle suffisante, nous ne les relaterons pas car ils ne permettent pas de conclusions statistiquement valables.

Résultats

4I % des I80 malades ont des signes de polynévrite.

L'étude par stade anatomopathologique montre :

- 2I % de polynévrites dans les H.C.C. ; à ce stade ce sont 8 fois sur I0 de simples crampes nocturnes ; 2 fois seulement s'y ajoute une aréflexie achilléenne.
- 35 % de polynévrites dans les stéatoses modérées ; dans les 2/3 des cas, l'atteinte nerveuse est discrète, mais 2 fois déjà la polynévrite est évoluée et gêne la marche.

	PAS DE POLYNEVRITE CLINIQUE	POLYNEVRITES			TOTAL DES POLYNEVRITES
		+	++	+++	
HEPATITE A CELLULES CLAIRES 49 s	39 (79%)	8	2	0	I0 (2I%)
STEATOSE MODEREE 40 cas	26 (65 %)	I0	2	2 (5%)	I4 (35%)
STEATOSE MASSIVE 33 cas	I7 (5I %)	I2	4	0	I6 (49%)
FIBROSE 22 cas	I2 (54 %)	5	5	0	I0 (46 %)
CIRRHOSE (36 cas)	I3 (36 %)	I4	5	4 (II%)	23 (64 %)
TOTAL (I80 cas)	I07 (59 %)	49(27%)	I8(I0%)	6(3,3%)	73 (4I %)

POLYNEVRITES ETHYLIQUES

Tableau C

- 49 % de polynévrites dans les stéatoses massives, où on n'observe que des crampes trois fois sur 4.

- 46 % dans les fibroses, mais une fois sur 2 quand la polynévrite est retrouvée on constate une aréflexie achilléenne.

- 64 % dans les cirrhoses enfin, encore ne s'agit-il ici, le plus souvent, que de cirrhoses pas très évoluées. Sur les 36 malades de la série, le I/4 ont une polynévrite prononcée, et II % une polynévrite sévère.

Discussion

Etienne MARTIN (52) trouve I4 % de polynévrites lors de lésions hépatiques à minima, I3 % dans les hépatites alcooliques cytolytiques (où l'auteur englobe des hépatites avec stéatose voire avec sclérose systématisée), 75 % dans les stéatoses massives, et 22 % dans les cirrhoses anascitiques ; ces chiffres concordent mal avec nos résultats.

Par contre, CANANOVA note :

- sur 27 % de polynévrites avec un foie normal ou subnormal,
- 50 % dans les stéatoses massives,
- 90 % dans les cirrhoses,
- 38 % dans le cas où la biopsie n'a pû être effectuée en raison d'un taux de prothrombine trop bas ; Ces cas correspondent à des cirrhoses gravissimes. Les résultats de cet auteur recoupent mieux les nôtres.

Dans le cadre des stéatoses sans distinction de leur intensité :

- LAMELIN signale 4 polynévrites sur 25 malades (I6%)
- 26 malades sur un groupe de II2 réunissant des observations de FAUVERT, BUCH, GOLDBERG, THOMSON et BRADUS, présentent des signes de polynévrite -soit 23 % -

Enfin, THOMAS ne trouve que 23 % de polynévrites des membres inférieurs chez 40 alcooliques (I9 stéatoses pures + I6 stéatocirrhoses + 5 stéatonécroses).

A l'évidence, la polynévrite des membres inférieurs est fréquente et précoce chez l'alcoolique :

Une fois sur 5, alors que le dégât hépatique est encore mineur d'après le microscope optique, les crampes sont déjà apparues. Dans près des 2/3 des cirrhoses, la neuropathie périphérique est présente.

.../...

La gravité de la polynévrite va croissant de l'hapatite cytolytique simple jusqu'à la cirrhose, où les troubles sensitifs, trophiques, et moteurs sont à leur acmé.

Les polynévrites majeures ne représentent que 3,3 % des observations présentées ici : c'est bien assez quand on connaît leur ténacité et leur résistance au traitement.

D - Ictère et hypertension portale clinique

+ Un ictère n'a été constaté que chez 4 malades, soit 2,2 % des observations :

- dans un cas de stéatose massive, il s'accompagnait d'une décompensation oedémato-ascitique et succédait à une hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes : le tableau d'hypertension portale était complet.

- dans 2 cas de cirrhose, l'ictère s'associait à une hypertension portale clinique évidente : splénomégalie, ascite et oedèmes des membres inférieurs, circulation collatérale.

- dans une cirrhose enfin, l'ictère était isolé, les signes cliniques d'hypertension portale absents.

+ L'hypertension portale cliniquement décelable est nettement plus fréquente, puisqu'elle intéresse 7,2 % de nos observations :

. dans les stéatoses modérées, une observation comporte une splénomégalie palpable et percutable, une observation des varices oesophagiennes qui avaient donné lieu à un saignement antérieur.

. Une observation rapporte la décompensation oedémato-ictérique signalée plus haut (stéatose massive).

. dans le cadre des cirrhoses, on a rencontré I0 fois sur 36 malades, une hypertension portale clinique (28 %);

- 2 fois un syndrôme ictéro-oedémateux
- 8 fois une hypertension portale isolée : 7 ascites, 7 oedèmes des membres inférieurs, 8 splénomégalies, I hémorragie par rupture de varices oesophagiennes.

Discussion

I) L'ictère est une manifestation clinique fréquente de la cirrhose alcoolique puisque Justin-Besançon et Christoforov le signalent dans 26 % sur 220 cas de cirrhoses, soit la même fréquence que Signier dans sa thèse en I938. Pour TILLIE, sa fréquence est de 3I % dans les cirrhoses cliniquement évidentes ; pour CASANOVA, elle est plus importante, de l'ordre de 50 %.

A ces chiffres, nous opposerons nos 8,3 % d'ictères au cours des cirrhoses : probablement faut-il voir là l'illustration du fait que la majorité des cirrhoses que nous rapportons ont été diagnostiquées à un stade encore précoce puisqu'elles n'étaient le plus souvent pas évidentes cliniquement. Il ressort d'ailleurs de l'étude de VIVIEN (I29) que l'ictère correspond à ces cirrhoses histologiquement évoluées.

2) Comme J.P. ETIENNE, nous observons dans les cirrhoses deux syndrômes ictéro-ascitiques pour un syndrôme ictérique isolé, les travaux de cet auteur ayant le mérite de porter sur 78 Cas d'ictères lors d'une cirrhose éthylique, ce qui les rend bien plus significatifs.

3) Pour la majorité des auteurs, la fréquence de l'ictère semble en rapport avec l'importance des lésions hépatiques :

Ainsi, pour Etienne MARTIN (52) :

- 6,5 % ictère dans les hépatites cytolytiques.
- 22 % dans les cirrhoses anascitiques.

Ce sont également nos conclusions, l'ictère n'apparaissant dans nos observations que pour des lésions évoluées et massives.

Dans les stéatoses, l'ictère est rare d'après l'étude très complète de LAMELIN, BOIVIN et FAUVERT, qui signalent cependant la possibilité d'ictère cholostatique (25).

4) Les signes cliniques d'hypertension portale évoluée (ascite, oedèmes des membres inférieurs, rate palpable) augmentent de fréquence en fonction des lésions, notamment l'ascite :

- pour CASANOVA : I6 % d'ascites dans les stéatoses et I3 % d'oedèmes. 50 % d'ascites et 30 % d'oedèmes des membres inférieurs dans les cirrhoses. La rate a été exceptionnellement palpée.

- Pour LAMELIN: oedèmes et ascites n'atteignent pas les I0 % des stéatoses que signalent de nombreux auteurs tels que BUCK, GOLDBERG.

- J.Y. THOMAS relève 32 % de rétentions hydriques se manifestant par oedèmes et ascite chez 4I stéatoses et stéatocirrhoses.

- Quant à la statistique de TILLIE et Etienne MARTIN, elle relève 89 % d'oedèmes et ascites chez 37 cirrhoses : il s'agit là de stades très évolués comme le notent les auteurs.

A part ces derniers chiffres concernant une population bien particulière, nos résultats vont dans le même sens que ceux de la littérature :

.../...

- ascites et oedèmes des membres inférieurs sont rares, voire exceptionnels en dehors des cirrhoses.

- ils sont présents dans 28 % environ de nos observations de cirrhoses ; en fait, on les rencontre plus souvent au cours des cirrhoses éthyliques mais la maladie est souvent alors, tellement évoluée, que la biopsie hépatique n'a pas été réalisable-en raison d'un taux de prothrombine bas - et ces observations ne figurent donc pas dans notre étude.

5) Enfin, 30 % de nos observations de cirrhoses font état d'une décompensation :

- 8 décompensations oedémato-ascitiques.
- 2 décompensations ictéro-oedémato-ascitiques.
- I décompensation ictérique isolée.

. On ne note aucun ictère dans nos observations d'hépatite à cellules claires, de stéatose modérée et surtout de fibrose.

. Aucun signe d'hypertension portale patente dans les hépatites à cellules claires et les fibroses.

. En dehors des cirrhoses, les trois observations d'hypertension portale concernent desfoies stéatosiques.

C'est insister une nouvelle fois sur la latence clinique des maladies alcooliques du foie puisque les signes ici décrits étaient absents chez I66 malades sur I80.

E - Les désordres psychiques

sont d'une extrême fréquence puisqu'ils intéressent plus de 50 % de nos I80 malades. Encore n'avons nous pas compté ici tous les malades qui se plaignaient d'insomnies ou de cauchemars et tous les cas d'ivresse.

——→ Le niveau intellectuel de certains malades est étonnemment bas, et ceci peut-être plus nettement chez les femmes que chez les hommes: on en rapprochera l'étude de DESHAYES, qui, dans une population de femmes alcooliques, retrouve I2 % de débilité et 38 % de médiocrité intellectuelle.

——→ les troubles le plus souvent rencontrés sont :

. l'irritabilité
. l'agressivité, majorée par un éthylisme aigü
. un état dépressif auquel le malade a fréquemment réagi par la boisson ou par la majoration d'une intoxication jusque-là modérée. On a noté trois tentatives de suicide.

A l'inverse, une certaine euphorie qui peut d'ailleurs alterner avec des phases dépressives.

- Une désorientation et un état de prédélirium. La prévention systématique du délirium trémens par le traitement habituel, fait que nous n'en avons observé que six cas, la

.../...

plupart d'ailleurs anciens, non contemporains de l'époque à laquelle la biopsie hépatique a été pratiquée dans le service.

—→ - On a noté enfin :

. un syndrôme hallucinatoire,
. un syndrôme confusionnel,
. trois syndrômes de Korsakoff (l'un avec une stéatose massive, les deux autres avec une fibrose étendue)
. aucune encéphalopathie de Gayet-Wernicke

- Nous avons rencontré des troubles psychiques dans

. 63 % des H.C.C.
. 43 % des stéatoses modérées
. 54 % des stéatoses massives
. 73 % des fibroses
. 44 % des cirrhoses.

Il n'apparaît pas de parallélisme entre la fréquence des troubles et la gravité des lésions.

En outre, il semble alors que les troubles sont présents dans presque 2/3 des H.C.C., que se manifeste une relative accomodation du système nerveux à l'alcool lorsque s'est installée la cirrhose. On sait d'ailleurs qu'un éthylique fait rarement simultanément délirium et décompensation cirrhotique.

—→ - L'étude de CASANOVA rapporte également une diminution de fréquence des troubles psychiques en fonction de la gravité des lésions :

. 3I % dans les foies normaux
. 23 % dans les stéatoses
. I0 % dans les cirrhoses.

Etienne MARTIN arrive à des conclusions inverses :

. 78 % dans les foies subnormaux en microscopie optique,
. 84 % dans les hépatites cytolytiques,
. I00 % dans les stéatoses et cirrhoses.

Parmi les travaux sur les stéatoses, BOIVIN, LAMELIN et FAUVERT font des troubles psychiâtriques, les plus fréquents, des symptômes entraînant l'hospitalisation et par conséquent, la découverte de la stéatose : délirium ou prédélirium, manifestations éthyliques, cauchemars, insomnies, agitation, tremblement. Les auteurs signalent sur 25 malades, 2 Gayet-Wernicke et un Korsakoff.

La fréquence de ces encéphalopathies carentielles paraît ici surestimée et sur une statistique de I78 éthyliques (observation de BUCK, FAUVERT, BRIDUS, GOLDBERG, SATALINE) on ne retrouve que deux Gayet-Wernicke et un Korsakoff.

Enfin, TILLIE a trouvé un Korsakoff sur 37 cirrhoses.

.../...

---> - La comparaison de ces différentes données montre :

. La fréquence des troubles psychiques chez les éthyliques,

. La précocité de leur survenue, alors que les lésions hépatiques sont encore susceptibles de régresser, ce qui évoque qu'un des premiers points d'impact de l'alcool, sinon le premier, soit le système nerveux.

. Une tendance à l'accomodation du système nerveux à l'alcool, lorsque la cirrhose est constituée.

. La difficulté de reconnaître un parallélisme entre fréquence des troubles et gravité des lésions.

. La relative rareté des encéphalopathies carentielles type Gayet-Wernicke et Korsakoff, qui restent l'apanage de stades évolués de lésions hépatiques et d'intoxication alcoolique.

. La régression au fil des ans, des délirium, grâce au traitement actuel et à la prévention, bien codifiés.

F - Maladies associées

I) Epilepsie

II malades (soit 6,I %) ont présenté des crises épileptiques qui peuvent être rattachées à l'alcoolisme ; un douzième a été éliminé de l'étude car il s'agissait d'une épilepsie post-traumatique.

En fonction des stades de lésion hépatique, nous avons relevé :

- 3 épilepsies sur 49 HCC (6 %)
- 2 sur 40 stéatoses modérées (5 %)
- 3 sur 33 stéatoses massives (9 %)
- I sur 22 fibroses (4,8 %)
- 2 sur 36 cirrhoses (5,5 %)

Il ne semble donc pas exister de parallélisme entre la fréquence des crises et l'évolution anatomique.

L'épilepsie de l'alcoolique a été étudiée à grande échelle :

- MARCHAND, étudiant 687 épileptiques, pense que chez 4,3 % d'entre eux, les crises peuvent être rattachées à l'alcoolisme.

- GIOVE et GASTANT recensent dans un service d'alcooliques chroniques Milanais, 3,7 % d'épileptiques sur I800 éthyliques.

- Nos chiffres paraissent plus élevés.

- D'ailleurs, pour LEREBOULLET, la fréquence de l'épilepsie de l'alcoolique est sous-estimée et la statistique de PRUDENT relève I6 % de manifestations épileptiques chez I00 alcooliques chroniques.

.../...

LEREBOULLET a distingué :

. L'alcoolisme des comitiaux : il s'agit d'une épilepsie authentique dont la fréquence des manifestations s'est accrue du fait de la boisson.

. L'épilepsie alcoolique, beaucoup plus fréquente, où le tracé électro-encéphalographique peut être normal, subnormal ou aplati surchargé de rythmes rapides.

2) Ulcères gastro-duodénaux

I2 malades (soit 6,6 %) ont souffert d'un ulcère, gastrique ou duodénal ; 6 ont été gastrectomisés.

De façon plus complète :

- 6 ulcères dans les HCC (I2 %) - I gastrectomie
- 2 ulcères dans les stéatoses modérées (5 %) - 2 gastrectomies.
- 0 dans les stéatoses massives.
- I dans les fibroses (4,8 %) - I gastrectomie.
- 3 dans les cirrhoses (8,3 %) - 2 gastrectomies.

Il n'apparaît pas de parallélisme entre la fréquence des ulcères digestifs et l'évolution des lésions hépatiques.

Suivant les auteurs, les ulcères sont trouvés dans 3 à I5 % des cirrhoses. Notre étude s'inclut dans ces données, avec 8,3 %.

La physiopathologie des lésions ulcéreuses et gastritiques des cirrhotiques reste mal connue : ces lésions s'observent dans toutes les cirrhoses indépendamment de leur étiologie.

La pratique systématique des gastroscopies et biopsies-aspirations a montré que la gastrite n'était pas constante chez les éthyliques chroniques, ce qui a fait discuter le rôle de :

- l'association alcoolo-tabagique (GUTZEIT et TEITGE)

- des carences protéiques et vitaminiques dans le cadre du déséquilibre nutritionnel souvent associé à l'alcoolisme.

Ces facteurs peuvent jouer un rôle favorisant dans la constitution des gastrites et des ulcères gastro-duodénaux.

Il faut insister enfin sur la lattence clinique fréquente des lésions gastriques des éthyliques, alors qu'elles existent anatomiquement.

3) Autres maladies associées

⟶ Nous relevons sur l'ensemble des dossiers :

- 7 cardiopathies artérielles hypertensives
- 2 tuberculoses pulmonaires "seulement", mais il s'agit d'une population pour une grande part soumise à une surveillance médicale, professionnelle ou dans le cadre d'une post-cure.
- I asthme
- I cirrhotique était également hypertendu et porteur d'une lithiase rénale.
- I polyglobulie apparemment essentielle
- I pyélo-néphrite chronique
- I insuffisance respiratoire chronique par broncho-emphysème
- I myocardiopathie obstructive
- I valvulopathie post-rhumatismale.

—→ Nous insisterons surtout sur la fréquence des néoplasies rencontrées chez ces malades : 7 sur 180 soit 4 % se décomposant en :

- 5 mitoses digestives (oesophage, estomac, cardia, rectum, voies biliaires)
- I cancer méningé
- I cancer du larynx

4 fois le cancer survenait chez un cirrhotique (soit dans 11 % des cirrhoses)...

EN CONCLUSION DE L'ETUDE PARALLELE CLINICO-HISTOLOGIQUE

Au terme de cette étude, nous voyons l'extrême diversité des tableaux cliniques présentés par les éthyliques chroniques.

Lorsque l'intoxication est connue, ce qui est le cas de toutes les observations que nous avons présentées :

+ l'examen clinique est rarement négatif car l'imprégnation se manifeste précocement :
  - par une hépatomégalie d'abord modérée,
  - par des troubles psychiques,
  - par des signes de polynévrite, contingents et modérés au début.

+ il n'est pas de signe clinique spécifique de tel degré de lésion hépatique. Néanmoins, on peut supposer que les dégradations anatomiques du foie sont évoluées lorsque sont présents, et à fortiori lorsque s'associent :
  - une volumineuse hépatomégalie
  - une polynévrite grave
  - un ictère
  - des signes patents d'hypertension portale
  - des troubles psychiques majeurs réalisant au maximum un tableau d'encéphalopathie carentielle sévère.

.../...

+ en revanche, un examen peu parlant peut coexister parallèlement à des lésions anatomiques du foie encore réversibles ou déjà définitives. C'est dire qu'il ne faudra négliger aucun élément apparemment "banal" dans l'examen ; en particulier, un foie discrètement hypertrophié chez un éthylique connu, doit être considéré comme une cirrhose potentielle, diagnostic que seule l'histologie pourra préciser.

Lorsque l'éthylisme est ignoré, on attachera une valeur particulière à la constatation de troubles psychiques, polymorphes et précoces au cours de l'intoxication éthylique : il semble que le premier point d'impact de l'alcool soit le système nerveux.

Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils s'associent à une altération de l'état général, un début de polynévrite, une hépatomégalie même discrète.

On pourra ainsi, par un examen clinique soigneux, approcher du diagnostic et traiter une hépatopathie alcoolique avant qu'il ne soit trop tard.

Dans tous les cas, des investigations biologiques sont nécessaires pour :

établir ou affirmer le diagnostic,
circonscrire le pronostic.

Ce sont elles que nous allons étudier à présent.

-=-=-

III - ETUDE PARALLELE ANATOMO-BIOLOGIQUE

CHAPITRE I

Les explorations fonctionnelles hépatiques

A) Méthode d'étude

L'importance et la multiplicité des fonctions du foie expliquent le grand nombre des épreuves biologiques proposées pour son exploration. Mais on se heurte à bien des causes d'erreurs et à bien des incertitudes:

- du fait de leur manque de sensibilité : MANN et MAGATH ont montré que l'insuffisance fonctionnelle majeure n'apparaît que lorsque 80 % au moins du parenchyme sont détruits ou supprimés, donnant alors lieu à des accidents graves. Et une insuffisance fonctionnelle uniquement biologique sans gros retentissement clinique, ne se traduit par des modifications significatives des épreuves biologiques qu'après destruction de la moitié du parenchyme.

C'est dire l'énorme réserve fonctionnelle du tissu hépatique.

- du fait de leur spécificité souvent insuffisante, liée aux multiples corrélations du foie avec d'autres organes dans l'établissement de chaînes métaboliques, et aux équipements enzymatiques qui sont les mêmes pour les hépatocytes que pour les autres cellules de l'organisme. Néanmoins, le foie joue un rôle prépondérant, notamment par sa masse, et certaines activités de synthèse lui sont préférentielles (cholestérol, albumine) ; enfin, l'excrétion biliaire lui est spécifique.

Avec FAUVERT et la majorité des auteurs, nous avons adopté une classification sur des bases physiopathologiques des tests d'exploration hépatique.

Elle a le mérite d'analyser la signification fonctionnelle et lésionnelle des perturbations biologiques observées. Nous avons volontairement simplifié parmi le vaste domaine des tests existants et pratiqué systématiquement un bilan composé d'examens facilement réalisables, destinés à mettre en évidence :

1) la fonction d'épuration plasmatique du foie :
   - rétention de la B.S.P.
2) la fonction d'excrétion biliaire :
   - bilirubine sanguine
   - phosphatases alcalines sanguines.
3) une insuffisance cellulaire hépatique :
   - sérum-albumine
   - rapport albumine/globulines sanguines
   - taux de prothrombine
   - cholestérol estérifié et total
     rapport d'estérification.

.../...

4) un syndrôme de cytolyse :
   - transaminases sériques
5) un syndrôme inflammatoire :
   - augmentation des globulines plasmatiques
   - test de Mac Lagan.

Ces examens ont été effectués dans les trois premiers jours de l'hospitalisation.

Cette étude des explorations fonctionnelles hépatiques sera complétée :

- par une étude de quelques manifestations hématologiques chez I80 éthyliques

- et par un exposé rapide des modifications de l'azotémie que nous avons observées chez ces malades.

B) Résultats

Nous étudierons successivement chaque catégorie de tests hépatiques et, après un bref rappel de la méthode utilisée, nous décrirons les résultats dans chaque stade de lésion hépatique.

.../...

I. FONCTION D'EPURATION PLASMATIQUE DU FOIE :

Nous l'avons explorée par l'épreuve à la B.S.P. selon la technique classique de ROSENTHAL.

a) PRINCIPE :

La BSP (disulfonate de sodium de la phénoltétrabromophtaléine) injectée par voie veineuse est normalement captée par les hépatocytes, puis éliminée dans la bile. L'épreuve apprécie le taux de rétention de BSP dans le sang à un instant donné.

b) TECHNIQUE :

On injecte par voie veineuse I50 mg de BSP par mètre carré de surface corporelle (calculée d'après poids et taille).

On prélève un échantillon de sang I5 et 45 minutes après l'injection, et on y mesure la concentration de BSP.

Normalement, la rétention sanguine doit être :

- inférieure à I5-20 % de la dose injectée à la I5ème minute
- inférieure à 5 % à la 45ème.

Des chiffres de 30 % à I5 minutes et de I0 % à 45 Minutes sont franchement pathologiques.

c) NOS RESULTATS :

portent sur I60 épreuves. Ils sont résumés dans le tableau (D).

+ DE FACON GLOBALE

En sachant que des chiffres de rétention normaux signifient :

.. que le débit sanguin hépatique est normal
.. que l'hépatocyte fonctionne normalement
.. qu'il n'y a pas de gêne à la progression de la bile dans les voies biliaires intra et extra-hépatiques.

A la I5ème minute, on note :

.. 78,7 % de rétentions supérieures à I5 %
.. 49,4 % de rétentions supérieures à 30 %
.. I7,4 % de rétentions supérieures à 50 %.

A la 45ème minute, la rétention est moins fréquente et ceci se retrouvera dans chaque catégorie de malades, ce qui traduit bien une sorte d'inertie hépatique, de lenteur à l'épuration :

.. 49,4 % de rétentions supérieures à I5 %
.. I9,4 % de rétentions égales ou supérieures à I5 %
.. 7,8 % de rétentions égales ou supérieures à 30 %

.../...

Ces résultats reflètent la fréquence des perturbations simultanées des deux dosages. Il est des BSP perturbées au premier dosage, qui se normalisent avant la 45ème minute. A l'inverse, aucune BSP perturbée à 45 minutes, n'est normale au premier prélèvement.

+ EN FONCTION DES STADES D'ALTERATION HEPATIQUE

I) Stade I=H C C

A I5 minutes :

- 52 % rétentions supérieures à I5 %
- 20,8 % - - à 30 %
- 4,2 % - - à 50 %

A 45 minutes :

- 23 % rétentions supérieures à 5 %
- 2,I % - - I5 %
- 2,I % - - 30 %

La capacité d'épuration plasmatique du foie est déjà perturbée dans la moitié des cas d'hépatite à cellules claires et dans I/4 des cas, cette perturbation est déjà prononcée.

Le test à la BSP apparaît comme un des tests les plus sensibles et les plus quantitatifs de la capacité fonctionnelle du foie.

2) Stade 2 = Stéatose modérée

A I5 minutes :

- 8I % de rétentions supérieures à I5 %
- 40,5 % - - 30 %
- I0,8 % - - 50 %

A 45 minutes :

- 38 % rétentions supérieures à 5 %
- I3,7 % - - I5 %
- 2,7 % - - 30 %

Stade 3 = Stéatose massive

A I5 minutes :

- I00 % rétentions supérieures à I5 %
- 70 % - (- 30 %
- I3 % - - 50 %

A 45 minutes :

- 70 % rétentions supérieures à 5 %
- I6,6 % - - I5 %
- 0 % - - 30 %

L'analyse de ces chiffres montre :

- l'extrême fréquence des perturbations du test à la BSP lors des stéatoses.
- la rétention est proportionnelle à l'intensité de la stéatose et devient constante dans les stéatoses massives.

/

BSP	RETENTION à la I5ème minute			RETENTION à la 45ème minute			TEST PERTURBE AUX DEUX DOSAGES
	+ I5 %	+ 30%	+ 50 %	+ de 5 %	+ I5 %	+ 30 %	
Stade I 48 cas	25 (52 %)	I0 (20,8%)	2 (4,2 %)	II (23 %)	I (2,I%)	I (2,I%)	II (23 %)
Stade 2 37 cas	30 (8I %)	I5 (40,5%)	4 (I0,8%)	I4 (38 %)	5 (I3,7%)	I (2,7%)	I4 (38 %)
Stade 3 30 cas	30 (I00%)	2I (70 %)	4 (I3 %)	2I (70%)	5 (I6,6%)	0 (0%)	2I (70%)
Stade 4 20 cas	I7 (85%)	II (55%)	5 (25%)	9 (45%)	5 (25%)	2 (I0%)	9 (45%)
Stade 5 25 cas	24 (96%)	22 (88%)	I3 (52%)	22 (88%)	I5 (60 %)	8 (32%)	22 (88%)
TOTAL I60 cas	I26 (78,7%)	79 (49.4%)	28 (I7,4%)	79 (49,4%)	3I (I9,4%)	I2 (7,8%	79 (49,4%)

RETENTION de la BSP à I5 et 30 minutes

Tableau D

- La rétention est plus marquée initialement, lors du premier prélèvement. Son importance dans 70 % des stéatoses massives au second prélèvement, traduit la grave perturbation fonctionnelle hépatique.

3) Stade 4 = Fibrose

A I5 minutes :

- 85 % rétentions supérieures à I5 %
- 55 % - - 30 %
- 25 % - - 50 %

A 45 minutes :

- 45 % rétentions supérieures à 5 %
- 25 % - - I5 %
- I0 % - - 30 %

Si la rétention est un peu moins fréquente que lors des stéatoses massives, c'est peut-être grâce à la régression de la ballonnisation cellulaire de la stéatose qui, en comprimant les voies biliaires intra-hépatiques, peut entraver la progression de la bile.

Néanmoins, la rétention, lorsqu'elle existe, est volontiers plus marquée qu'aux stades précédents (I/4 de rétentions supérieures à 50 % au premier prélèvement) : on peut voir ici le témoin d'un profond bouleversmenet anatomique et fonctionnel hépatique.

4) Stade 5 : cirrhoses

A I5 minutes :

- 96 % rétentions supérieures à I5 %
- 88 % - - 30 %
- 52 % - - 50 %

A 45 minutes :

- 88 % rétentions supérieures à 5 %
- 60 % - - I5 %
- 32 % - - 30 %

Le test est presque constamment et très profondément perturbé. La rétention se prolonge de façon excessive au delà de la 45 ème minute, où I/3 des malades retiennent plus de 30 % de la dose injectée.

d) DISCUSSION

La BSP a donné lieu à une masse considérable de travaux d'étude de son métabolisme dans la pathologie hépato-biliaire.

* Nos chiffres font état de la précocité de perturbation du test au cours de l'hépatopathie alcoolique. Nous rapprocherons nos résultats de ceux de KNOTT et BEARD (77) qui trouvent chez 30 alcooliques chroniques "apparemment sains" une rétention de BSP anormale dans 87 % des cas : la rétention moyenne à 45

.../...

minutes était lors de l'hospitalisation de I2,7 %. La clinique était muette chez 27 des 30 malades ; malheureusement une biopsie n'a pas révélé leurs lésions hépatiques. En tous les cas, le test le plus souvent perturbé chez ces malades était la rétention de la BSP.

* La rétention de BSP reflète le degré de l'altération anatomique du foie : statistiquement elle est d'autant plus marquée que la lésion hépatique est sévère.

Ce sont également les conclusions de SASANOVA :

BSP perturbée dans 33 % de lésions à minima,
58 % de stéatoses
75 % de cirrhoses
83 % de cirrhoses sévères.

De même pour ALBOT, au cours des hépatites chroniques cirrhogènes, stéatosiques ou cytolytiques, où l'on voit apparaitre un début de bouleversement de l'architecture hépatique, l'épreuve à la BSP est plus fréquemment perturbée qu'au stade précédent d'hépatite alcoolique subaigüe.

* En dehors de la cirrhose, chez des malades porteurs de lésions diversements associées allant de la dégénérescence hépatocytaire à la fibrose portale encore non organisée, avec une surcharge lipidique variable, BOIVIN trouve 73 % d'éliminations perturbées de la BSP (en utilisant la technique de mesure des clearances).

Dans le cadre anatomopathologique, la prééminence et la netteté de la rétention de BSP est attestée aussi par les travaux de : BUCH, ZIEVE, GOLDBERG, KNOTT (29,I30,79,77).

* Dans le cadre des stéatoses, la perturbation de la clearance de la BSP a été constatée par LAMELIN et BOIVIN (79) et la plupart des auteurs dans la quasi totalité des cas (25).

Il semble y avoir une corrélation entre la perturbation du test et l'importance de la stéatose, ce qui n'implique pas une relation de causalité, comme l'ont souligné BOIVIN, FAUVERT et LAMELIN (25).

L'anomalie du test n'est pas absolument constante, du moins dans les stéatoses modérées, ce qui ressort bien de nos chiffres.

Par contre, dans les stéatoses massives, elle semble constante ; c'est d'ailleurs l'opinion de FAUVERT et LAMELIN.

Pour LEEVY (8I), le retard d'élimination de la BSP serait le meilleur signe biologique de la stéatose. Nous avons vu pourtant que ce retard existait chez la moitié des malades au stade I

.../...

* Au cours des cirrhoses, le test à la BSP est sans conteste le test le plus ouvent anormal :

95 % pour AUZEPY, FAUVERT et WEBER (I7)
96 % dans notre étude ; le seul malade chez qui l'épreuve était normale présentait un tableau clinique et des altérations biologiques hautement évocatrices d'une cirrhose... diagnostic que la biopsie a rapidement confirmé (il s'agissait d'une cirrhose anascitique et anictérique).

C'est au cours des cirrhoses que les anomalies du test sont les plus intenses :

47,5 % des malades ont une clearance fractionnelle de BSP inférieure à 0,04 (Normale = + de 0,II) pour AUZEPY, FAUVERT et WEBER.

52 % des malades ont une rétention supérieure à 50 % à la I5ème minute, d'après notre étude.

e) CONCLUSION

La BSP est bien un examen indispensable du bilan biologique chez un éthylique supposé ou connu.

- Elle quantifie la capacité d'épuration plasmatique du foie

- Statistiquement, c'est le test hépatique le plus souvent anormal quel que soit le stade de lésion hépatique.

- Les anomalies du test témoignent précocement de la réduction de la capacité fonctionnelle du foie, alors même que l'examen clinique est peu parlant et que la biologie est souvent encore inexploitable.

- L'intensité de la rétention est statistiquement d'autant plus grande que la lésion hépatique est sévère. La découverte d'une rétention importante et prolongée est évocatrice de cirrhose : ce diagnostic engage le pronostic ; mais une importante rétention peut aussi, quoique moins fréquemment, être le fait d'une lésion moins évoluée.

C'est dire qu'encore la BIOPSIE est irremplaçable.

-=-=-=-

II - FONCTION D'EXCRETION BILIAIRE

Nous l'avons explorée par les dosages dans le sang de la bilirubine et des phosphatases alcalines.

A) DOSAGE DE LA BILIRUBINE

a) Principe : La bilirubine est formée aux dépens de l'hémoglobine dans l'ensemble du tissu réticulo-endothélial, elle est ensuite captée par le foie, puis glycuruconjuguée par les hépatocytes et excrétée sous cette forme dans les voies biliaires.

b) Technique : IO ml de sang veineux sont prélevés sans anticoagulant - Le dosage se fait suivant une technique dérivée de la réaction d'HYMANS - VAN DEN VERGH, utilisant la diazoréaction -. La bilirubine libre, non conjuguée, donne la réaction indirecte de VAN DEN BERGH (elle doit être d'abord extraite par le benzène). La bilirubine glycuro-conjuguée donne la réaction directe de VAN DEN BERGH.

La bilirubinémie est normalement inférieure à IO mg par litre, représentée uniquement par de la bilirubine libre (indirecte).

c) NOS RESULTATS :

La bilirubine est supérieure ou égale à II mg/litre chez 40 malades sur I80, soit 22 %.

- I6,3 % de taux augmentés dans les H C C, mais toujours modérés :

I2 - I2 - I2 - I3 - I8 - I9 - I9 - I9 - et 30 mg/litre

Aucun ictère dans ce groupe.

- 20 % de taux augmentés dans les stéatoses modérées

II - I2 - I4 - I5 - I6 - I6 - I8 et 30 mg/litre

Aucun ictère.

- 2I % de taux augmentés dans les stéatoses massives :

II - I3 - I3 - I5 - I7 - I7 - 25 mg/litre

Le seul ictère noté dans ce groupe est apparu secondairement, au cours d'une décompensation ictéro-ascitique à la suite d'une hémoragie digestive.

- I3,6 % de taux augmentés dans les fibroses

I3 - I4 et 20 mg/litre.

Pas d'ictère.

- 39 % de taux augmentés dans les cirrhoses

5 fois de II à I5 mg/litre
4 fois de I6 à 20 mg/litre
3 fois de 2I à 30 mg/litre
I fois 3I mg/litre
I fois I50 mg/litre

.../...

Les 3 ictères notés dans cette série correspondaient à une bilirubinémie de 30 mg/litre ou plus.

d) Discussion

→ La bilirubinémie est normale d'après ces résultats chez la très grande majorité des malades porteurs de lésions à minima. C'est l'opinion de nombreus auteurs tels CASANOVA 22,5 % de taux élevés avec biopsie hépatique normale (37) ; KNOTT et BEARD (77) retrouvent de même 23 % de taux élevés chez 30 alcooliques chroniques "apparemment sains".

→ Les hyperbilirubinémies sont très généralement modérées. Nous n'observons qu'une valeur très élevée (I50 mg/litre).

→ Il n'existe pas de différence significative entre la fréquence des hyperbilirubinémies dans les hépatites à cellules claires, les stéatoses et les fibroses portales telles que nous les avons définies. Ce sont également les conclusions de la plupart des auteurs : Etienne MARTIN (52) et TILLIE (I24) font état de taux modérément élevés (I5 à 30 mg/litre) dans quelques cas d'hépatites cytolytiques et de fibrose portale, mais à fréquence sensiblement égale.

BOIVIN note chez 36 % des 80 malades porteurs de lésions hépatiques non cirrhotiques, une bilirubine supérieure à 8 mg/litre avec une valeur moyenne de I5 mg/litre.

→ Dans le cadre des stéatoses, THOMAS trouve une bilirubinémie moyenne à II,7 mg/litre, FAUVERT une bilirubinémie entre I0 et 20 mg/litre chez 25 % de ses malades, LEEVY chez 30 % d'entre eux.

Pour GOLDBERG, BRADUS, BUCH, SATALINE, la fréquence des hyperbilirubinémies est de 38 % dans les stéatoses éthyliques mais certaines de ces statistiques concernent des formes pseudo-obstructives ou avec ictère, comme le font observer LAMELIN, BOIVIN et FAUVERT (25) dont les conclusions recoupent les nôtres.

→ Dans les cirrhoses constituées, l'hyperbilirubinémie est présente avec une fréquence de 39 % dans notre étude, cette fréquence est significativement plus élevée que lors des lésions non cirrhotiques.

Tous les auteurs notent ces faits : LAUZEPY, FAUVERT et WEBER (I7) trouvent 52 % de bilirubinémies supérieures à I5 mg/litre. Pour THOMAS, la bilirubinémie moyenne est de II,7 mg/litre dans les stéatoses, et 25 mg/litre dans les cirrhoses. Etienne MARTIN (52) insiste sur la discordance existant parfois entre la clinique et la bilirubinémie, les résultats obtenus par CASANOVA et GALLAIN traduisent aussi l'augmentation nette des taux de bilirubine sanguine avec la gravité des lésions anatomiques :

22,5 % de taux élevés de bilirubine conjuguée avec biopsie normale
70 % avec cirrhoses compensées
83 % avec cirrhoses graves.

.../...

Il va de soi que la différence de conditions de recrutement des cirrhotiques explique des divergences entre les résultats biologiques de certains auteurs, et de fait, il est classique d'évoquer des hyperbilirubinémies plus importantes et plus fréquentes que dans notre statistique, qui concerne, répétons-le, une population privilégiée dans la découverte précoce de la cirrhose.

d) Conclusions :

L'hyperbilirubinémie est peu fréquente lors des lésions hépatiques éthyliques non cirrhotiques, et lorsqu'elle existe, elle est très modérée.

Il n'y a pas de différence significative entre la fréquence des hyperbilirubinémies dans les hépatites à cellules claires, les stéatoses et les fibroses portales modérées. Cette fréquence se situe autour de 20 % des cas.

La fréquence des hyperbilirubinémies dans les cirrhoses est significativement plus élevée (39 % de nos observations) que dans les autres lésions.

Les taux élevés de bilirubine ont une signification pronostique défavorable, car traduisant le plus souvent une cirrhose évoluée, mais aussi assez exceptionnellement, une forme pseudo-obstructive ou ictérique de stéatose.

Surtout, pas plus qu'une bilirubinémie anormale ne peut renseigner sur l'état anatomique du foie éthylique, un taux normal ne peut éliminer des lésions hépatiques évoluées.

L'excrétion biliaire sera explorée de façon plus précise par l'étude parallèle de la bilirubinémie et des phosphatases alcalines.

B) DOSAGES DES PHOSPHATASES ALCALINES SERIQUES

a) Principe

Les phosphatases alcalines du sérum, d'origine osseuse et hépatique, sont normalement éliminées par la bile.

b) Technique

La mesure de l'activité phosphatasique à PH alcalin est fondée sur le dosage des produits libérés d'un composé phosphoré organique sous l'action de l'enzyme, dans des conditions d'incubation données. On prélèvera 6 à I0 ml de sang sans anticoagulant.

Le taux normal est de I à 4 unité Bodansky
ou de 4 à I2 unités King-Amstrong
ou de I à 3 unités Bessey PNP

.../...

Son élévation, en dehors d'un remaniement osseux important, est un test sensible d'obstruction biliaire, et peut aussi s'observer dans nombre d'affections hépatiques.

c) Nos résultats

Le taux de phosphatases alcalines sériques est supérieur ou égal à 6 unités Bodansky -(6 UB) chez 38 malades sur I80, soit 2I %. Selon les stades de lésion hépatique :

- chez I4,3 % des HCC :

  6 fois 6 uB) aucun intère dans ce groupe
  I fois 9 uB (

- chez 7,5% des stéatoses modérées :

  6, 20 et 22 uB : pas d'ictère.

- chez I5 % des stéatoses massives :

  4 fois 6 uB (pas d'ictère chez les malades présen-
  I fois 7 uB (tant ces taux sériques de phosphatases.

- chez 22,7 % des fibroses :

  4 fois 6 uB (
  I fois 8 uB (pas d'ictère

- chez 50 % des cirrhoses :

  II fois 6 uB
  4 fois 9 à I5 uB
  3 fois I8 à 22 uB

2 des 3 ictères de cette série correspondaient à une phosphatasémie de 22 uB ; pour le 3ème ictère, la phosphatasémie était normale.

d) Discussion

La fréquence des variations de la phosphatase alcaline est appréciée diversement selon les auteurs, en fonction des conditions de recrutement des malades.

Si au cours des hépatites à cellules claires, nous ne trouvons que I4,3 % de tests perturbés, CASANOVA par contre, trouve 83 % de phosphatasémies élevées avec une biopsie hépatique "normale" (mais il ne présente que 6 cas étudiés).

Les statistiques concernant les stéatoses éthyliques en général, s'accordent pour considérer l'élévation des phosphatases, comme rare et modérée, en moyenne dans le I/3 des cas (BOIVIN). Ainsi dans la thèse de J.P. LAMELIN, 33 % des 24 stéatoses ont des phosphatases à plus de 2,5 unités PNP ; GOLDBERG, BRADUS, SATALINE, BUCH et FAUVERT trouvent un taux normal chez 42 % de I00 malades. Nos chiffres sont inférieurs, ne font pas apparaître de relation significative entre le degré de la stéatose et le taux de phosphatases (respectivement 7,5 % et I5 %).

L'hyperphosphatasémie reste encore peu fréquente au cours des fibroses portales. Nous rapprocherons nos 22,7 % de

.../...

taux anormaux des 22 % de phosphatasémies supérieures à 2,5 unités Bessey chez 90 malades de BOIVIN présentant diverses lésions hépatiques non cirrhotiques, dont une fibrose modérée dans la moitié des cas.

C'est au cours des cirrhoses que l'anomalie du test est la plus fréquente, puisque nous l'avons retrouvée dans la moitié des cas. La diversité des données de la littérature dans ce domaine peut être illustrée par deux statistiques qui paraissent s'opposer mais ne concernent que des malades recrutés différemment : CASANOVA : 100 % tests perburbés, AUZEPY, FAUVERT et WEBER : 15,7 % tests perburbés.

L'hyperphosphatasémie est toujours modérée, la constatation d'un taux très important doit faire évoquer un diagnostic autre que la cirrhose, ou si celle-ci est certaine, doit orienter vers une complication non exceptionnelle, le cancer primitif du foie (17).

e) Conclusion

L'hyperphosphatasémie est toujours modérée chez les éthyliques en dehors d'une pathologie qui n'entre pas dans le cadre de cette étude.

Elle est peu fréquente dans les hépatites à cellules claires, les stéatoses ; on la retrouve à peine plus souvent dans les fibroses.

Mais elle est présente dans un cas sur deux de cirrhose constituée, même lorsque le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement.

A L'ISSUE DE CETTE ETUDE DE L'EXCRETION BILIAIRE, ON PEUT DIRE QUE

1) Les perturbations des 2 tests utilisés sont, dans l'immense majorité des cas, modérées.

2) Ces perturbations sont surtout perceptibles au cours des cirrhoses ; elles le sont bien moins souvent au cours de lésions hépatiques non cirrhotiques.

3) Il n'apparaît pas de corrélation entre les taux de bilirubinémie et l'hyperphosphatasémie.

4) Des taux perturbés n'engagent jamais le diagnostic anatomique, ni le pronostic, même si une bilirubinémie élevée est le plus souvent le fait d'une cirrhose constituée.

5) A l'opposé, des taux normaux n'affirment jamais l'intégrité du parenchyme hépatique.

-=-=-=-

III - SYNDROME DE CYTOLYSE HEPATIQUE

Même les plus précoces altérations morphologiques hépatiques (dont l'aboutissement est la destruction cellulaire) ne sont que la conséquence tardive de "lésions biochimiques" qui peuvent avoir leur reflet dans des modifications plasmatiques. L'atteinte de la membrane cellulaire, voire sa rupture, permettent le passage de substances intracellulaires dans le sang périphérique ; la détection de ces substances témoigne de la cytolyse : c'est le cas du fer, des ensymes comme les transaminases, d'autres ensymes plus spécifiquement hépatiques.

Nous avons étudié les transaminases sériques, qui ont une place prépondérante par les augmentations nettes de leur taux ; pour d'autres enzymes plus spécifiques, l'amplitude des variations pathologiques est moindre.

a) PRINCIPE ET TECHNIQUE

Deux types de transaminases sériques sont facilement dosés : la transaminase glutamo-oxaloacétique (SGOT), la transaminase glutamo-pyruvique (SGPT).

La première est surtout présente dans les muscles, notamment le myocarde, dans le foie, mais aussi dans les reins et le pancréas. La seconde est essentiellement hépatique et rénale.

Les dosages ont été effectués selon la technique colorimétrique de REITMANN et FRANKEL (I) ; les taux normaux sont :

- moins de 40 u. pour les SGOT.
- moins de 30 u. pour les SGPT.

b) NOS RESULTATS

Sont rappelés dans le tableau (E)

Nous avons considéré comme anormaux des taux sériques de SGOT et SGPT supérieurs à 50u.

- Les transaminases SGOT sont élevées chez les 2/3 des malades avec des taux :

  entre 50 et 100 u. chez 34,4 % des malades
  entre 100 et 200 u. chez 21,6 %
  supérieurs à 200 u. chez 5,5 %.

- Les transaminases SGPT sont élevées chez 17,7 % seulement des malades, avec des valeurs :

  entre 50 et 100 u. chez 11,6 %
  entre 100 et 200 u. chez 3,8 %
  supérieures à 200 u. chez 2,2 %

Les SGOT et SGPT sont augmentées simultanément chez le même malade dans 30 cas sur 180, soit 16,6 % des cas.

.../...

L'étude par stade lésionnel hépatique donne les résultats suivants :

I/ Stade I

39 % SGOT élevées
- 29 % de 50 à I00 unités
- I0 % de I00 à 200 unités

2 % SGPT élevées (I seul malade : moins de I00 u°

2/ Stade II

85 % SGOT élevées
- 60 % de 50 à I00 u
- I7,5 % de I00 à 200 u
- 7,5 % plus de 200 u (420-530-600 u°)

20 % SGPT élevées
- I0 % de 50 à I00 u
- 7,5 % de I00 à 200 u
- 2,5 % de plus de 200 u (= 220 u)

3/ Stade III

85 % SGOT élevées
- 55 % de 50 à I00 u
- 24 % de I00 à 200 u
- 6 % plus de 200 u (320-330 u)

33 % SGPT élevées
- 24 % de 50 à I00 u
- 9 % de I00 à 200 u

4/ Stade IV

55 % SGOT élevées
- 32 % de 50 à I00 u
- I8 % de I00 à 200 u
- 5 % plus de 200 (220 u°)

I4 % de SGPT élevées (de 50 à I00 u)

5/ Stade V

75 % SGOT élevées
- 22 % de 50 à I00 u
- 42 % de I00 à 200 u
- II % de plus de 200 (234-235-240-480)

25 % SGPT élevées
- I4 % de 50 à I00 u
- 3 % de I00 à 200 u
- 8 % plus de 200 (2I0-224-280 u)

.../...

TRANSAMINASES	SGOT au-dessus de 50 u.	SGOT			SGPT au-dessus de 50 u	SGPT			SGOT et SGPT élevées
		50 à 100	100 à 200	+ de 200		50 à 100	100 à 200	+ de 200	
Stade I 49 cas	19 (39%)	14 29%	5 10%	0	1 2 %	1 2 %	0	0	1 2 %
Stade 2 40 cas	34 85 %	24 60 %	7 17,5 %	3 7,5 %	8 20 %	4 10 %	3 7,5%	1 2,5 %	8 20 %
Stade 3 33 cas	28 85 %	18 55%	8 24 %	2 6 %	11 33 %	8 24 %	3 9 %	0	9 27 %
Stade 4 22 cas	12 55 %	7 32 %	4 18 %	1 5 %	3 14 %	3 14%	0	0	3 14 %
Stade 5 36 cas	27 75 %	8 22 %	15 42 %	4 11 %	9 25 %	5 14%	1 3 %	3 8%	9 25 %
TOTAL 180 cas	120 66,6 %	71 39,4 %	39 21,6 %	10 5,5 %	32 17,7 %	21 11,6 %	7 3,8 %	4 2,2 %	30 16,6 %

DOSAGE DES TRANSAMINASES

TABLEAU E

c) DISCUSSION

+++ L'hypertransaminasémie est toujours modérée lorsqu'elle existe, généralement inférieure à 200 unités. Elle n'a dépassé cette valeur que IO fois, et le taux sanguin le plus élevé a été dans nos observations, de 600 u.

Tous les auteurs s'accordent pour parler de taus modérés au cours des hépatopathies alcooliques quel qu'en soit le stade anatomique ; des taux plus élevés doivent faire discuter une autre pathologie, parfois surajoutée (telle une hépatite virale).

+++ L'hypertransaminasémie est-elle d'autant plus fréquente que les lésions hépatiques sont évoluées ? Les statistiques divergent dans ce domaine :

DASANOVA fait état d'une hypertransaminasémie GOT plus fréquente du foie normal à la cirrhose (27 % foie normal - 47 % stéatoses - 70 % cirrhoses), mais paradoxalement le taux est moins perturbé dans les cirrhoses très évoluées (38 %). Par contre, dans la même étude, la liaison entre l'élévation des GPT et la gravité de l'atteinte hépatique n'est pas évidente.

La fréquence des hypertransaminasémies au cours des lésions initiales du foie alcoolique est diversement appréciée : I2 % d'après la thèse de J.C. DUPONT (47), la perturbation portant électivement sur les GOT qui sont modérément élevées. A l'opposé, pour KNOTT et BEARD (77), chez 30 alcooliques apparemment sains, les GOT sont élevées dans 80 % des cas et les SGPT dans 57 % (la biopsie hépatique n'a pas été effectuée).

BOIVIN va plus loin puisqu'il recense chez 80 alcooliques non cirrhotiques : 97 % de GOT élevées et 80 % de GPT élevées, à des taux toujours modérés : MOINS de I50 u une fois sur deux, ne dépassant 500 u que deux fois.

BANG et IVERSEN (I2) apportent peut-être l'explication de données si opposées : les taux de SGOT subissent une élévation caractéristique et significative chez les éthyliques chroniques, après une intoxication aigüe, sans que pour autant, on décèle de perturbations d'autres épreuves "standard" hépatiques.

En ce qui concerne nos malades en particulier, l'admission à l'hôpital et le bilan biologique ont souvent été faits après une recrudescence de l'intoxication.

Il est un fait que la transaminasémie a tendance à revenir en quelques semaines à des valeurs plus modérées, voire normales, sous l'effet du sevrage.

D'après nos I80 observations, il n'y aurait pas de corrélation entre le taux de transaminales et gravité de l'atteinte hépatique.

.../...

+++ Dans les stéatoses, nous retrouvons les mêmes divergences :

- J.Y. THOMAS note une fréquente élévation modérée des GOT (55 en moyenne) alors que les GPT sont souvent normales (39 u en moyenne).

- Pour BOIVIN (25), l'élévation est quasi constante, modérée entre I00 et 250 u dans la plupart des cas, toujours inférieure à 500 u pour les GOT dans tous les cas.

-Pour LAMELIN (79), 88 % d'hypertransaminasémies tant GOT que GPT dans les stéatoses.

- GOLDBERG, SATALINE, BUCH et DARNIS, dans une étude regroupée, font état d'anomalies moins fréquentes :

7I % GOT élevées
47 % GPT -

- Nous relevons dans nos observations, 85 % de GOT élevées avec une fréquence égale quel que soit le degré de la stéatose ; et 20 % de GPT élevées dans les stéatoses modérées, contre 33 % dans les massives, la différence n'étant pas significative.

C'est au cours des stéatoses que l'anomalie des GOT nous a paru la plus fréquente.

C'est là également que nous avons trouvé les taux de GOT les plus élevés : 530 et 600 unités.

+++ Un peu moins fréquentes dans nos observations, mais sans différence significative avec les stéatoses, sont les hypertransaminasémies des cirrhoses. Par contre, les GOT sont à un taux volontiers plus élevé.

BOIVIN trouve un taux moyen de GOT à II0 u. et une élévation dans 90 % des cirrhoses ; il signale l'absence de parallélisme entre le taux de GOT-GPT et le stade évolutif de la cirrhose, ainsi que sa forme anatomo-clinique. Il signale enfin des GPT élevées dans la moitié des cas, le plus souvent modérément, et dans I0 % des cas au-dessus de I00 unités (2I)

Les résultats de BENHAMOU et AUZEPY sont analogues (I7).

A l'inverse J.C. DUPONT a rencontré moins fréquemment des hypertransaminasémies : elles lui paraissent tardives, portant électivement sur les GOT, et modérées, constrastant avec une clinique, une biologie et une histopathologie sévères.

d) CONCLUSION

Pour la majorité des auteurs, l'hypertransaminasémie est sans nul doute un signe précoce et fidèle d'altération hépatique chez l'éthylique. GREEN est allé plus loin et en a fait le "meilleur signe diagnostic d'altération hépatique".

Elle n'a aucune valeur fonctionnelle et ne traduit qu'une lésion cellulaire biochimique et souvent déjà morphologique.

.../...

Elle porte de façon préférentielle sur les GOT et est toujours modérée, le plus souvent entre 50 et 200 unités FRANKEL.

Il n'y a pas de corrélation statistique entre l'élévation des transaminases et la gravité de l'atteinte hépatique.

L'élévation isolée des GPT est exceptionnelle.

L'élévation des GPT dans les hépatites à cellules claires est exceptionnelle.

La transaminasémie est augmentée chez l'éthylique chronique après une intoxication aigüe, et ce, de façon transitoire et en général réversible : elle traduirait essentiellement une lésion aigüe du parenchyme et son élévation dépendrait pour beaucoup, de la rapidité d'installation des lésions autant que de leur étendue (2I).

Enfin, des taux sériques normaux ne permettent pas d'éliminer de profonds remaniements hépatiques.

IV - SYNDROME INFLAMMATOIRE

La réaction inflammatoire est provoquée par l'agression de l'alcool et la destruction des cellules épithéliales. Elle est anatomiquement définie de façon précise : oedème, prolifération réticulaire, hyperplasie et mobilisation Kupfériennes, nécrose focale et inflammation portale et périportale.

Elle a pour conséquence une hyperglobulinémie, portant sur les béta- , gamma -, et certaines macroglobulines. Cette hyperglobulinémie peut être mise en évidence par l'électrophorèse, l'immuno-électrophorèse et les tests de floculation.

a) Principe des tests de floculation

Dans un sérum normal, les différentes fractions protéiques s'équilibrent. L'hyperglobulinémie qui porte surtout sur les Euglobulines, insolubles dans l'eau, entraîne une diminution de la stabilité des protides sanguins. On peut extérioriser celle-ci par addition d'une substance floculante qui entraînera un trouble de précipitation.

Les tests de floculation n'ont aucune spécificité hépatique. Ils ne font que traduire une dysprotéinémie et sont positifs dans nombre d'affections liées à une inflammation extra-hépatique ou à une dysprotéinémie.

Parmi les nombreux tests, un des plus sensibles et des plus fidèles, est le test au Thymol de Mac Lagan, dont nous allons étudier les variations.

b) Technique du test de Mac Lagan

Le test permet de mesurer la turbidité développée après adjonction du sérum d'une quantité donnée de thymol en solution tamponnée. La turbidité est appréciée après 30 minutes. A la suite des travaux de FAUVERT et HARTMANN, on utilise en France, une lecture photométrique à l'appareil de Vernes. Les valeurs normales sont inférieures à IO unités Vernes.

La réaction dépend des gamma et bétaglobulines et d'autre part, des lipides et lipoprotéines sériques. La réaction de thymol-floculation complète l'appréciation de la turbidité : certains la considèrent plus spécifique car indépendante des lipides sériques.

c) Nos résultats

Le test est anormal (plus de I4 unités Vernes) chez 54 malades sur I80, soit 30 %.

Plus de la moitié des cirrhoses (53 %) ont un test perturbé.

.../...

- 20,4 % des H.C.C.
- I5 % des S. modérées
- 36 % des S. massives
- 32 % des fibroses.

d) Discussion

La réaction de MAC LAGAN, comme de nombreux autres tests de floculation, a donné lieu à de multiples travaux en pathologie hépatique et en particulier chez les éthyliques. Dans ce domaine, les statistiques sont concordantes, et nos travaux ne font que les confirmer.

---> Le test est peu fréquemment perturbé au cours des lésions non cirrhotiques :

BOIVIN : I5 % des malades porteurs de lésions allant de la stéatose simple à une fibrose non extensive (23) .

Etienne MARTIN et TILLIE, dans sa thèse (52.I24) constatent un test presque toujours normal jusqu'au stade "fibrose peu évoluée", ALBOT également dans ses "hépatites alcooliques subaigües".

Telles sont aussi nos conclusions ; cependant dans les stades 3-4, le test est plus souvent anormal que dans les stades I-2, sans différence nettement significative.

---> Au cours des stéatoses, si nous trouvons plus d'anomalies lors de surcharges massives, la littérature n'offre pas d'opinion semblable. Pour LAMELIN, le test est anormal 2I fois sur I00 ; pour BOIVIN, il est presque toujours normal.

---> C'est au stade de cirrhose constituée que le test est nettement et significativement perturbé le plus souvent :

- 53 % (nos chiffres)
- 50 % d'après une étude de FAUVERT sur I92 cas(44)
- 60 % d'après LEMAIRE (I0)
- 47 % d'après une statistique de BENHAMOU, AUZEPY FAUVERT et WEBER (I7)
- 60 % d'après CASANOVA et 69 % dans les cirrhoses très évoluées (37)

Les valeurs du test dans les cirrhoses sont très variables, comme l'a souligné Etienne -Martin ; le taux en est rarement très élevé ; pour certains (ALBOT, DUPUY, SCHLUMBERGER), la baisse du MAC LAGAN au cours d'un ictère serait un signe de gravité.

e) Conclusion

La négativité du test de MAC LAGAN au cours des hépatopathies non alcooliques, est bien établie pour de nombreux auteurs, mais elle n'est pas constante, notamment au cours des

stéatoses massives et des fibroses non disséquantes où le test est anormal dans I/3 des cas environ.

Le test est perturbé dans la moitié des cirrhoses, à des taux le plus souvent modérés. Une réaction très anormale est d'observation rare dans les cirrhoses alcooliques. Enfin, et surtout une réaction normale n'est jamais un argument contre le diagnostic de cirrhose alcoolique.

C'est dire les insuffisances des tests de floculation qui seront utilement complétés par d'autres explorations hépatiques.

Nous ne présentons pas ici les résultats des électrophorèses des protides sanguins, qui ont été pratiquées en nombre insuffisant pour permettre des conclusions statistiquement satisfaisantes.

-=-=-=-

V - SYNDROME D'INSUFFISANCE CELLULAIRE HEPATIQUE

Les conséquences biologiques de l'insuffisance cellulaire hépatique peuvent s'évaluer par la mesure dans le sang, du déficit de synthèse de certaines substances produites par le foie. Ainsi, pourra-t-on observer des perturbations traduisant le "foie absent" selon les termes de FIESSINGER, perturbations s'opposant à celles qui traduisent le "foie présent" mais lésé et que nous avons étudiées dans les quatre chapitres précédents.

Il importe de rappeler que les troubles biologiques d'insuffisance hépatocellulaire n'apparaissent qu'après destruction d'une masse importante du parenchyme. En outre, les tests que nous décrivons ne sont nullement spécifiques, car divers mécanismes extra-hépatiques peuvent provoquer des déficits des substances dosées.

Nous étudierons successivement les trois principaux tests :

- dosage du complexe prothrombique
- détermination du rapport sérumalbumine/sérumglobuline
- dosage du cholestérol estérifié et total.

A : DOSAGE DU COMPLEXE PROTHROMBIQUE

a) PRINCIPE

C'est un bon moyen d'apprécier l'atteinte hépatocytaire car les éléments du complexe prothrombique (prothrombine, proaccélérine, proconvertine et facteur Stuart) sont synthétisés par le foie. La mesure du temps de Quick, souvent appelé improprement "taux de prothrombine", donne une estimation globale de la valeur du complexe prothrombique. Mais c'est une méthode peu précise : seuls des taux inférieurs à 70 % par rapport au témoin normal ont une valeur significative. Le dosage du taux de proconvertine est plus précis, ce taux étant en général abaissé le premier dans l'insuffisance cellulaire hépatique. Le temps de QUICK a été mesuré systématiquement chez nos malades.

b) NOS RESULTATS

Le taux de prothrombine a été considéré comme pathologique à des taux égaux ou inférieurs à 70 %. Dans ces conditions, la fréquence des taux anormaux a été de :

- 9,4 % de l'ensemble des malades, soit (tableau G)
  - 0 % dans les H.C.C.
  - 2,5 % dans les stéatoses modérées
    T.P. = 60 %
  - 6 % dans les stéatoses massives
    T.P. = 65 %

.../...

- 0 % dans les fibroses.
-39 % dans les cirrhoses :

8 T.P. entre 60 et 70 %
5 T.P. entre 50 et 60 %
I T.P. à 40 % remonté à 50 % sous vitamine K.

c) DISCUSSION

Il est indiscutable que le taux de prothrombine chute lors de lésions graves. Néanmoins, il faut préciser que lorsque le T.P. est bon, il faut peut-être tenir compte de la part revenant à l'insuffisance d'absorption de vitamine K. chez certains cirrhotiques, notamment (en raison des effets de l'hypertension portale au niveau intestinal, de modification du microbisme intestinal, d'une difficulté d'absorption des graisses chez ces malades dont l'excrétion biliaire est souvent perturbée (37). C'est sans doute le cas du malade dont le T.P. est péssé de 40 à 50 % sous vitaminothérapie K. et d'autres malades dont le T.P. est remonté dans les mêmes conditions.

Dans les lésions non cirrhotiques, le T.P. nous a paru dans pratiquement tous les cas, supérieur à 70 %. Pour LAMELIN, BOIVIN, BRADUS, BUCH, FAUVERT, GOLDBERG, dans I/3 des stéatoses éthyliques, le T.P. est inférieur à 80 %, mais son abaissement est toujours modéré et serait le fait de stéatoses massives. Même avec une fibrose hépatique, BOIVIN ne note pas d'abaissement plus fréquent du test.

Dans le cadre de la cirrhose, par contre, le T.P. est franchement abaissé d'après la majorité des statistiques :

- T.P. abaissé dans 44 % des cirrhoses débutantes et I00 % des cirrhoses évoluées pour CASANOVA (37)

- T.P. entre 35 et 66 % dans les cirrhoses même cliniquement peu parlantes, pour Etienne MARTIN, qui fait de l'examen, un élément diagnostic et pronostic de valeur (52).

- T.P. inférieur à 65 % chez 80 % des cirrhoses débutantes et inférieur à 40 % chez 80 % des cirrhoses confirmées, d'après l'étude de TILLIE (I24).

- T.P. inférieur à 60 % chez 84 % des cirrhotiques et inférieur à 40 % chez 32 % d'entre eux pour AUZEPY, BENHAMOU, WEBER et FAUVERT, qui vont jusqu'à dire qu'il faut admettre avec prudence le diagnostic de cirrhose si le T.P. est normal.

- T.P. inférieur à 70 % chez 39 % de nos cirrhoses et inférieur à 60 % chez I6 % d'entre elles.

Pourquoi un test si rarement perturbé dans notre étude? Parce que la cirrhose a été découverte précocement par la biopsie, alors que souvent, on ne pouvait la soupçonner sur une clinique peu parlante et une biologie peu perturbée. C'est redire

.../...

l'intérêt de la biopsie hépatique, et c'est dire la fréquence des cirrhoses avec temps de QUICK normal.

d) CONCLUSION

Le temps de QUICK est rarement anormal au cours des hépathpathies alcooliques non cirrhotiques ; la perturbation du test lorsqu'elle existe est alors toujours modérée.

Au cours des cirrhoses, le temps de QUICK est un bon test d'insuffisance hépatique par sa fréquence, sa précocité relative, sa résistance fréquente mais non absolue à la vitaminothérapie K. Néanmoins, il ressort de notre étude, que dans près des 2/3 des cas, le temps de QUICK est supérieur à 70 % ; ces cas correspondent à des cirrhoses récentes, débutantes, encore peu évoluées, que la biopsie hépatique nous a permis de dépister précocement.

Le caractère particulier des observations présentées (dans lesquelles la biopsie hépatique a toujours été effectuée) impliquait à priori, une sélection des malades : ainsi ont été éliminés de notre étude, les malades dont le taux de prothrombine était particulièrement bas (en pratique inférieur à 50 %) et qui étaient porteurs de cirrhoses très évoluées.

Enfin, l'étude de la littérature rend discutable la valeur pronostic de l'examen :

- certes, un déficit massif est à priori péjoratif.
- certes, les T.P. les plus bas ont été vus dans les cirrhoses d'évolution mortelle.
- mais on a vu des malades décéder avec des taux modérément perturbés.
- et des T.P. identiques peuvent correspondre aussi bien à une évolution sévère qu'à une cirrhose stabilisée.
- et c'est surtout l'aggravation du taux qui est péjorative.

B : DOSAGE DU CHOLESTEROL TOTAL ET ESTERIFIE

Rapport d'ESTERIFICATION

a) PRINCIPE

Le foie fait la synthèse du cholestérol. Par la cholestérolase, il est l'agent de l'estérification du cholestérol ; le foie règle le rapport des fractions libre et estérifiée dans le sang. Le cholestérol est éliminé en partie par la bile. La cholestérolémie dépend donc à la fois du fonctionnement des hépatocytes et de la perméabilité des voies biliaires. Enfin, divers mécanismes extrahépatiques sont susceptibles de modifier la cholestérolémie.

.../...

b) TECHNIQUE

On prélève IO ml de sang à jeun, sans anticoagulant. Le dosage du cholestérol se fait par la réaction de LIEBERMANN, avec des modalités d'extraction variables (la technique de BLOOR est la plus utilisée).

c) NOS RESULTATS : sont rappelés dans le tableau F.

1) Cholestérol total (C.T.)

Nous avons considéré comme pathologiques, des taux sanguins inférieurs à I,5 g/l ou supérieurs à 2,5 g/l.

- I6 % des malades (l'étude n'a porté que sur II3 dossiers) ont uh C.T. inférieur à I,5 g/l :
  - 22 % dans le stade I
  - I3 % dans le stade II
  - 0 % dans le stade III
  - I4 % dans le stade IV
  - 45 % dans le stade V.

- I2 % des malades ont un C.T. supérieur à 2,5 g/l :
  - 0% dans le stade I
  - I3 % dans le stade II
  - 30 % dans le stade III
  - 22 % dans le stade IV
  - I8 % dans le stade V

- Au total, le taux est perturbé chez 28 % des malades :
  - 22 % dans le stade I
  - 25 % dans le stade II
  - 30 % dans le stade III
  - 36 % dans le stade IV
  - 63 % dans le stade V.

2) Rapport d'estérification : (E/T)

C'est le rapport entre le taux de cholestérol estérifié et total ; sa valeur normale est de 0,70 ± 0,05.

Pour augmenter la significativité du test, nous avons considéré comme pathologique un rapport E/T inférieur à 0,55.

- 4,I % des malades ont un E/T pathologique :
  - 5 % du stade I
  - 0 % du stade II
  - 8 % du stade III
  - 0 % du stade IV
  - I0 % du stade V

-Le rapport n'a jamais été supérieur à 0,75 .

- Dans le cadre des valeurs "normales" du rapport, on

.../...

	CHOLESTEROL TOTAL (g/1)				TAUX ANORMAUX (-I,5 + 2,5	RAPPORT D'ESTERIFICATION			
	- de I,5	I,5 à 2	2 à 2,5	+ de 2,5		- de 0,55	0,55 à 0,65	0,65 à 0,75	+ de 0,75
Stade I	22 %	43 %	35 %	0 %	22 %	5 %	40 %	55 %	0 %
Stade 2	I3 %	42 %	33 %	I3%	26 %	0 %	50 %	50 %	0 %
Stade 3	0 %	40 %	30 %	30 %	30 %	8 %	25 %	66 %	0 %
Stade 4	I4 %	50 %	I4 %	22 %	36 %	0 %	36 %	64 %	0 %
Stade 5	45 %	I8 %	I8 %	I8 %	63 %	I0 %	70 %	20 %	0 %
TOTAL	I6 %	42 %	29 %	I2 %	28 %	4,I%	44 %	52 %	0 %
	Etude portant sur II3 malades					Etude portant sur 73 malades			

CHOLESTEROLEMIE
RAPPORT D'ESTERIFICATION

TABLEAU F

observe dans les cirrhoses seulement, une nette prépondérance des rapports compris entre 0,55 et o,65 (70 % des cirrhoses) sur les rapports de 0,65 à 0,75 (20 %).

d) DISCUSSION

La valeur de la cholestérolémie et du rapport d'estérification a été autant critiquée qu'elle a pu être défendue par ceux qui ont préconisé ces tests, notamment en France par FAUVERT.

Qu'en est-il exactement ?

→ Dans le domaine des lésions hépatiques non cirrhotiques, la plupart des études portent sur la stéatose :

- La cholestérolémie totale est souvent élevée pour SATALINE, élevée dans 50 % des cas pour LEEVY, normale ou modérément abaissée pour LAMELIN et FAUVERT (sauf de rares cas d'hyperlipidémies ou de formes pseudo-obstructives). Nous avons trouvé des taux d'autant plus élevés que la stéatose était plus importante chez moins d'I/3 des porteurs de stéatose pure ; par contre les cholestérolémies basses sont d'autant moins fréquentes que la stéatose est importante.

Dans 22 % des cas d'hépatite à cellules claires, existait une cholestérolémie inférieure à I,5 g/l.

- Le cholestérol estérifié est abaissé dans I cas sur 2 de stéatose d'après BOIVIN, FAUVERT, THOMSON, et GOLDBERG. Mais le rapport d'estérification est le plus souvent normal.

→ Dans le cadre des cirrhoses, l'étude des observations d'AUZEPY, WEBER, FAUVERT, et BENHAMOUR, montre un C.T. inférieur à I,5 g/l dans 35 % des cas,
et un C.E. inférieur à I g/l dans 59 % des cas.

SATALINE note une cholestérolémie normale ou abaissée dans 32 cas de "florid cirrhosis" correspondant anatomiquement à une ébauche de cirrhose.

D'après notre étude, le cholestérol total n'est normal que dans I/3 des cas, la perturbation consistant en une hypocholestérolémie dans presque la moitié des observations étudiées.

Le rapport d'estérification, par contre, n'est pathologique que dans I cas sur IO; FAUVERT a distingué.

- les cirrhoses hypertrophiques anascitiques où :

  le C.T. est modérément abaissé,
  le C.E. plus nettement,
  d'où un rapport souvent abaissé.

- les cirrhoses hypertrophiques ascitiques où l'abaissement du C.E. est plus marqué.

.../...

- les cirrhoses atrophiques ascitiques où C.E. et C.T. étant parallèlement abaissés, le rapport est normal.

Bien sûr, il ne s'agit là que d'un schéma faisant état des modifications statistiquement les plus fréquentes.

Dans notre étude, la rareté (IO %) des rapports E/T bas fait état de la conservation relative des capacités d'estérification du foie, s'agissant ici, nous le répétons, de cirrhoses encore peu évoluées pour la plupart.

e) CONCLUSION

La sensibilité du dosage du CT et du CE est très limitée, plus que celle du temps de QUICK. Et quand on sait que l'extériorisation biologique de l'insuffisance hépatique correspond à des destructions anatomiques déjà massives, on ne doit pas attendre les perturbations de ces tests pour poser un diagnostic d'hépatopathie alcoolique.

Le taux de CT ne présente pas de spécificité comme test d'insuffisance hépatique. Tout au plus peut-on dire qu'un taux élevé est plutôt observé dans les stéatoses massives ; et qu'à ce même stade, les CT inférieurs à I,5 g/l sont exceptionnels.

La perturbation du rapport d'estérification est tardive et complexe ; elle ne peut en rien faire supposer l'état anatomique du foie.

Les valeurs du CT et du CE enfin, ne permettent aucune supposition pronostique ; peut-être l'élément le "plus péjoratif" serait-il l'abaissement progressif de la cholestérolémie totale, puis du rapport, à des examens successfis.

-=-=-=-

	TAUX de PROTHROM-BINE - de 70 %	RAPPORT ALB/GLOB - de I,2	RAPPORT ALBUMINE/GLOBULINE		
			I à I,2	0,7 à I	- de 0,7
Stade I 49 cas	0	I3 (26 %)	I0 (20 %)	3 (6,I %)	0
Stade 2 40 cas	I (2,5 %)	5 (I2,5 %)	4 (I0 %)	I (2,5 %)	0
Stade 3 33 cas	2 (6 %)	I2 (36 %)	I0 (30 %)	2 (6 %)	0
Stade 4 22 cas	0	II (50 %)	II (50 %)	0	0
Stade 5 36 cas	I4 (39 %)	29 (80 %)	I4 (39 %)	I2 (33 %)	3 (8%)
TOTAL I80 cas	I7 (9,4 %)	70 (39 %)	49 (27 %)	I8 (I0 %)	3 (I,6 %)

TAUX DE PROTHROMBINE

RAPPORT ALBUMINE/ GLOBULINE

TABLEAU G

C: DETERMINATION DU RAPPORT SERUM-ALBUMINE/SERUM-GLOBULINE

a) PRINCIPE :

L'albumine est essentiellement synthétisée par la cellule hépatique ; les blobulines viennent du système réticulo-endothélial intra et extrahépatique.

L'altération de l'hépatocyte amène une baisse des albumines avec une augmentation relative ou réelle des globulines : ces modifications ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer dans beaucoup d'autres affections qu'on saura éliminer (néphropathie, dysprotéinémie...)

Les taux normaux sont de :
- 40 à 50 g/l d'albumine
- 25 à 30 g/l de globulines
- le rapport oscile entre I,2 et I,6.

b) NOS RESULTATS

Ils font état d'un rapport albumine/globuline inférieur à I,2 dans 39 % des cas en tout :

- 26 % des stades I
- I2,5 % des stades 2
- 36 % des stades 3
- 50 % des stades 4
- 80 % des stades 5.

soit une perturbation progressive du rapport avec l'altération hépatique à partir du stade de stéatose modérée.

Le tableau (G) montre que l'abaissement du rapport reste modéré (entre I et 2) dans les 4 premiers stades anatomopathologiques ; dans les cirrhoses, par contre, le rapport se situe :

- entre I et I,2 dans 39 % des observations
- entre 0,7 et I dans 33 %
- inférieur à 0,7 dans 8 % (des valeurs aussi basses n'ont été constatées que dans les cirrhoses).

c)DISCUSSION

- Chez des alcooliques "apparemment sains", KNOTT et BEARD trouvent un rapport A/G au moins égal à I,40 dans tous les cas.

Par contre, TILLIE signale un rapport autour de I dans le quart des hépatites sub-aigües (I24). Nos résultats font état d'un rapport entre I et I,2 dans 20 % des hépatites à cellules claires, et dans I0 % seulement des stéatoses modérées.

- Au cours des stéatoses massives, nous avons un rapport entre I et I,2 dans 30 % des observations. LAMELIN, FAUVERT et THOMAS signalent dans I/3 des cas environ, une albuminémie inférieure à 35 g/l avec baisse du rapport A/G.

.../...

C'est au cours des cirrhoses que sont réalisées les altérations majeures :

A/G inférieure à I,2 dans 70 % des cas d'Etienne MARTIN (avant l'apparition de la sclérose 70 % de rapports normaux).

AUZEPY, BENHAMOU et FAUVERT ne trouvent que 6 % d'albuminémies normales, mais 27 % d'albuminémies inférieures à 20 g/l.

Pour TILLIE, 9 fois sur IO, le rapport est inférieur à I dans les cirrhoses confirmées. Nos chiffres sont inférieurs puisqu'ils s'agit surtout de cirrhoses débutantes.

d) CONCLUSION

La chute du rapport albumine (globuline témoigne d'une insuffisance hépatique fonctionnelle d'autant plus prononcée que le rapport est bas. Le rapport reste compris entre 0,9 et I,2 dans la moitié des hépatopahies non cirrhotiques, il est normal dans les autres cas.

Dans la grande majorité des cirrhoses, le rapport est abaissé avec des valeurs d'autant plus basses que la cirrhose est évoluée.

Le rôle de l'hypoalbuminémie dans l'apparition de l'ascite reste controversé et si, pour MEULE, l'albuminémie s'effondre à mesure que se précise l'ascite, pour AUZEPY, BENHAMOU et FAUVERT, en revanche, il n'existerait pas de corrélation nette entre la sérumalbuminémie et la fréquence et l'importance de l'ascite. Ce n'est pas le petit nombre de décompensations oedématoascitiques observées dans notre série qui permettra d'apporter des lumières sur ce point.

---> A l'issue de cette étude de l'insuffisance hépato-cellulaire, nous voyons qu'aucun des tests étudiés ne possède isolément une spécificité et une sensibilité suffisante pour pouvoir affirmer l'absence de lésions hépatiques.

Il est indispensable de confronter les résultats des 3 tests choisis, qui pourront utilement être complétés par le dosage de la proconvertine sanguine en particulier.

- La sensibilité des dosages de cholestérol total et estérifié est très limitée et la perturbation du rapport d'estérification est tardive et complexe.

- Le rapport albumine/globuline est statistiquement d'autant plus abaissé que les lésions hépatiques sont évoluées.

- L'abaissement du taux de prothrombine, véfifié, est sans doute le meilleur signe d'insuffisance hépatique évoluée, malheureusement on ne le constate le plus souvent que lorsque la lésion hépatique est déjà irréversible.

Enfin, tous ces tests peuvent être normaux à tous les stades anatomo-pathologiques et notamment lors de cirrhoses peu évoluées, que seule la BIOPSIE aura pû reconnaître et affirmer.

-=-=-

C) CONCLUSION DE L'ETUDE DES EPREUVES FONCTIONNELLES HEPATIQUE

L'exploration fonctionnelle hépatique a été menée dans notre étude grâce à une "batterie" d'examens conventionnels et aisément réalisables, même en dehors d'une hospitalisation.

A la lumière de nombreux travaux et de notre étude, ces examens représentent un minimum indispensable à l'exploration biologique d'un éthylique connu ou supposé.

Leurs conclusions doivent être interprétées en fonction du contexte clinique et constituent un "ensemble" indissociable:

- le diagnostic d'hépatopathie alcoolique, souvent envisagé dès la clinique, repose sur des modifications souvent dissociées et discrètes des diverses épreuves, parmi lesquelles la rétention anormale de B.S.P. est statistiquement la plus souvent anormale et une des plus précoces avec l'hypertransaminasémie. Néanmoins, des résultats normaux de tous les examens ne permettent jamais d'affirmer l'intégrité anatomique du foie.

- le diagnostic précis du stade anatomique lésionnel est encore moins prévisible sur les seules explorations fonctionnelles hépatiques. Certes des tests profondément perturbés, et notamment un effondrement du taux de prothrombine, ont à priori une signification péjorative et évoquent une cirrhose évoluée. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et l'on peut aussi bien voir des tests subnormaux et parfois même normaux lors de cirrhoses authentiques, que des tests très anormaux coexistants avec des lésions encore modérées et réversibles (c'est souventle cas après une intoxication éthylique aigüe chez un buveur chronique : notamment pour les transaminases).

- le pronostic est d'autant plus difficile à préciser sur les examens biologiques hépatiques qu'il tient à de multiples facteurs parmis lesquels :

  - le contexte intellectuel
  - le contexte socio-économique
  - enfin, il faut tenir compte du génie évolutif propre des lésions, notamment de la cirrhose, capricieuse et parfois surprenante.

Toutefois, une aggravation progressive du tableau biologique semble un des meilleurs arguments de mauvais pronostic en dehors des renseignements complémentaires fournis par la biopsie hépatique.

-=-=-=-=-=-
-=-=-=-

CHAPITRE II

Les perturbations hématologiques

Les perturbations hématologiques rencontrées au cours de l'intoxication éthylique ont fait l'objet de divers travaux.

L'anémie périphérique est le signe hématologique le plus fréquent au cours des cirrhoses. Mais elle peut apparaître, et c'est ce qui ressort de notre étude, dès les premiers stades de l'atteinte hépatocytaire réalisée par l'éthylisme.

Les mécanismes de l'anémie

sont complexes et discutables pour certains d'entre eux. Au cours des cirrhoses a été invoquée la responsabilité de nombreux facteurs agissant successivement ou parallèlement ; ce sont :

1) l'hémorragie telle qu'elle se rencontre le plus souvent lors d'une atteinte hépatique évoluée. Anémie dont la caractéristique est la lenteur de sa réparation spontanée.

2) La dilution créée par l'hypervolhémie intervient à son tour comme l'ont montré les mesures isotopiques du volume plasmatique, que l'on voit fréquemment augmenter au cours des cirrhoses. En effet, si le volume globulaire total s'est révélé souvent normal, voir élevé, une macrocytose intervenant, nous le verrons, d'où une diminution de nombre total de globules rouges.

3) Une insuffisance fonctionnelle médulaire a été évoquée de longue date.

Tantôt elle est absolue, tantôt la moelle est inefficace malgré une hyperactivité objectivée par l'étude de l'incorporation du fer marqué Fe 59 ; On en a rendu responsables :

a) les carences vitaminiques par déséquilibre nutritionnel :

- carence en acide folique, de mécanisme contesté, responsable d'anémies mégaloblastiques, attestée par les résultats pathologiques du test au Figlu, pratiqué chez certains malades, et susceptible de rétrocession par un apport exogène (23-II8-48-46-39-80-69).

- carence en vitamine B I2, plus responsable de mégaloblastose que d'anémie (39)

b) Troubles de l'hémoglobinosynthèse responsable d'anémie à fer sérique élevé et avec sidéroblastose médullaire (Bh) ; liée à une carence en vitamine B 6.

.../...

c) Action directe de l'éthanol sur l'érythroporèse responsable d'altérations morphologiques des érythroblastes avec vacuolisation cytoplasmique, telles celles décrites par Mac Curdy (9I), lésions superposables à celles qu'on observe dans les atteintes toxiques provoquées par le chloramphénicol.

Cette insuffisance fonctionnelle médullaire n'autorise pas une réparation satisfaisante : ce qui explique la lenteur de régénération hémorragique plus haut signalée.

4) La destruction liée à l'hémolyse

La durée de vie des hématies, mesurée par le chrome 5I cr est raccourcie dans la moitié des cirrhoses alcooliques (23 - 39 - 96). Dans ce phénomène paraissent intervenir :

- une fragilisation globulaire mal expliquée
- parfois une macrophagie splénique
- des facteurs extraglobulaires mal connus.

En outre, l'hyperlipémie telle qu'elle a été décrite dans le syndrôme de Zième, semble responsable d'une hyperhémolyse dans laquelle l'augmentation des acides gras libres et surtout de la lysolécithine dans les stromas globulaires, jouerait un rôle (95 - 63 - 23 - I30). Mais ce mécanisme est exceptionnel, car le syndrôme de Zième est rare et les hypocholestérololipidémies fréquentes.

Tels sont schématiquement les principaux mécanismes invoqués dans la physiopathologie des anémies chez les cirrhotiques éthyliques; Il est vraisemblable que tous interviennent ou peuvent intervenir à des degrés divers.

En outre, si les troubles provoqués sont caricaturaux dans la cirrhose , ils n'en sont pas moins apparents dès le début de l'intoxication éthylique comme le prouvent nos résultats et relèvent probablement des même facteurs.

Nos résultats : l'anémie observée chez I80 éthyliques

Sur I80 malades, nous avons relevé :

- II4 fois un chiffre de globules rouges inférieur à 4,5 milions par mm3 (soit 63 %)
- 59 fois un chiffre inférieur à 4 millions (soit 33 %)
- 52 fois entre 3 et 4 millions de globules rouges (soit 29 %)
- 7 fois entre 2 et 3 millions (soit 4 %)
- Aucune numération inférieure à 2 millions de globules rouges par mm3.

Ainsi dans les 2/3 ces cas, existe une anémie, et dans I/3 des cas, cette anémie est assez importante, inférieure à 4 millions.

.../...

. En outre, nous notons une macrocytose sanguine, avec un volume globulaire moyen

- supérieur à I00 μ^3 dans I23 cas sur I80 (soit 68 %)
- supérieur à II0 μ^3 dans 46 cas (soit 25,5 %)
- supérieur à I20 μ^3 dans 4 cas (soit 2 %)

(rappelons que la normale est de l'ordre de 90 $\mu^3 \pm$ I0 μ^3)

. Dans 58 % des cas, soit chez I05 malades, on observe simultanément une anémie inférieure à 4,5 millions et un V.G.M. supérieur à I00 μ^3.

Dans I/3 des cas, soit chez 58 malades, l'anémie est inférieur à 4 millions, coexistant avec un V.G.M. de plus de I00 μ^3.

. Cette étude statistique globale doit être complétée par l'étude des caractéristiques de la formule sanguine rouge dans les différentes classes d'atteinte hépatique. Ces données sont résumées dans les tableaux (H et J).

ST I = foie subnormal et H.à.C.C. (49 malades). Nous avons noté

2I fois moins de 4,5 millions, soit 43 %

6 fois moins de 4 millions (soit I2 %)
et ici toujours entre 3 et 4 millions.

Aucune numération inférieure à 3 millions.

La macrocytose est présente :

30 fois avec un V.G. M. supérieur à I00 μ^3 (soit 6I %)

6 fois avec un V.G. M supérieur à II0 μ^3.

jamais le V.G. M n'a dépassé II9 μ^3.

L'anémie est donc PRECOCE, mais MODEREE ; et surtout, elle est prédédée dans un certain nombre de cas, par une macrocytose, qui ailleurs l'accompagne

- 6 fois (soit I2 % des cas) s'associent une anémie à moins de 4 millions et un V.G.M supérieur à I00 μ^3. La macrocytose est généralement modérée, elle est surtout très fréquente (environ 2/3 des cas).

L'aspect hématologique à ce stade n'est donc pas univoque puisque l'on peut aussi bien rencontrer :

- une formule rouge normale
- une macrocytose isolée le plus souvent discrète
- une anémie macrocytaire généralement modérée
- plus exceptionnellement, une anémie isolée sans macrocytose.

.../...

ST II - Stéatose modérée (40 malades). On trouve ici :

- 26 fois moins de 4,5 milions (soit 65 %)
- II fois moins de 4 millions (soit 27,5 %) toujours compris entre 3 et 4 millions.
- Aucune numération inférieure à 3 millions.

La macrocytose est retrouvée :

- 24 fois avec un V.G. M supérieur à I00 μ^3 (soit 60 %)
- 6 fois avec un V.G. M supérieur à I00 μ^3 (soit I5 %)
- I fois avec un V.G. M supérieur à I20 μ^3 (soit 2,5%)

Pour des lésions hépatiques discrètes, l'anémie est donc plus fréquente que dans le Ier stade, et déjà elle est moins modérée.

- lorsqu'elle existe,elle est presque constamment macrocytaire.
- 6 fois (soit dans I5 % des cas), sont associées une anémie à moins de 4 millions et un V.G. M supérieur à I00 μ^3.
- et 24 fois, une anémie à moins de 4,5 millions et un V.G. M supérieur à I00 μ^3.

ST III = Stéatose massive (33 malades) Nous avons compté :

- 20 fois moins de 4,5 millions de globules rouges soit 6I %
- II fois moins de 4 millions de globules rouges soit 33 %
- 9 fois de 3 à 4 millions de globules rouges soit 24 %
- 2 fois entre 2 et 3 millions de globules rouges, soit 6 %
- jamais moins de 2 millions.

On retrouve une macrocytose :

- 20 fois supérieure à I00 μ^3 ..... soit 6I %
- 8 fois supérieure à II0 μ^3 ..... soit 24 %
- 0 fois supérieure à I20 μ^3 .

Des constatations analogues peuvent être faites quant à la macrocytose :

- I9 fois s'associent une numération formule inférieure à 4,5 millions et un V.G. M supérieur à I00 μ^3, soit 57,5 %
- II fois s'associent moins de 4 millions et un V.G. M supérieur à I00 μ^3 soit dans I/3 des cas.

L'anémie apparaît ici aussi fréquente que lors d'une stéatose modérée. Par contre, lorsqu'elle existe, elle est plus prononcée.

.../...

ST IV = Fibrose portale (22 malades). Nous avons noté :

- I6 fois moins de 4,5 millions de rouges (soit 73 %)
- II fois moins de 4 millions (soit 50 %)
- I0 fois de 3 à 4 millions
- I fois de 2 à 3 millions (soit 4,5 %)
- jamais moins de 2 millions.

La macrocytose est présente

- I8 fois à plus de I00 μ^3 (soit 82 %)
- 7 fois à plus de II0 μ^3 (soit 32 %)
- I fois à plus de I20 μ^3

Près des 3/4 des malades de ce groupe, présentent une anémie et près de la moitié ont entre 3 et 4 millions de globules rouges.

La macrocytose est encore plus fréquente et pour I/3 des malades, elle se situe à plus de II0 μ^3. Dans un nombre respectable de cas, la macrocytose est prépondérante et plus nette que l'anémie.

La moitié des malades du groupe ont simultanément une anémie inférieure à 4 millions et un V.G. M supérieur à I00 μ^3.

68 % des malades ont moins de 4,5 millions et plus de I00 μ^3 de V.G. moyen.

Il apparaît à ce stade, une différence significative avec les altérations du stade précédent, l'anémie étant plus fréquente et plus prononcée, la macrocytose étant nettement plus fréquente et également un peu plus prononcée.

ST V = Cirrhose (36 malades). A ce stade on trouve :

- 3I fois moins de 4,5 millions de rouges (soit 86 %)
- 20 FOIS MOINS De 4 millions de rouges (soit 55 %)
- I6 fois entre 3 et 4 millions (soit 44 %)
- 4 fois entre 2 et 3 millions (soit II %)
- jamais moins de 2 millions.

La macrocytose est quali constante :

- 3I malades ont un V.G. M supérieur à I00 μ^3 soit 86 %
- I9 malades ont un V.G. M supérieur à I00 μ^3
- 2 malades ont un V.G. M supérieur à I20 μ^3

Près de 9/I0 des malades de ce groupe ont une anémie ; pour I/3 d'entre eux, elle reste modérée entre 4 et 4,5 millions; pour près de la moitié, elle est plus prononcée, entre 3 et 4 millions ; enfin pour II % des malades, elle est pro fonde, se situant entre 2 et 3 millions.

De même, la macrocytose est quasi constante, et pour plus de la moitié des malades, elle est prononcée avec un V.G. M supérieur à II0 μ^3

Plus de la moitié des malades du groupe ontssimultanément une anémie à moins de 4 millions et un V.G. Msupérieur à I00 microns-cubes. Et près de 80 % ont moins de 4,5 millions et plus de I00 microns-cubes.

Par rapport au stade précédent, apparaît une légère augmentation de la fréquence de la macrocytose, et surtout de l'anémie ; mais, on note essentiellement :

- une augmentation du nombre d'anémies profondes,
- et une augmentation de la valeur moyenne du volume globulaire moyen.

Données de la littérature

- L'anémie des cirrhoses avons-nous dit, est connue de longue date, et il ressort de l'ensemble des statistiques, que dans 50 % des cas, le chiffre des globules rouges reste inférieur à 4 millions par mm3.

Cette anémie en est le signe hématologique le plus fréquent. L'étude très complète d'Eichner et collaborateurs (48), qui porte sur 65 éthyliques (hospitalisés, il est vrai pour alcoolisme aigu), la retrouve quasi constante et note :

. une augmentation modérée de la concentration hémoglobinique moyenne (autour de 34 µµg pour une valeur normale de 32).

. une augmentation importante du volume globulaire moyen, avec une fréquence magaloblastose médullaire.

. et non rarement une sidéroblastose médullaire.

HECHT et THOMAS (69) insistent néanmoins sur l'hypervolémie responsable d'une anémie partiellement apparente, d'ailleurs commune à toute cirrhose même d'origine autre qu'éthylique.

L'étude de PALLARD qui porte sur I30 cirrhoses alcooliques signale 76 % d'anémies, dont 64 % entre 3 et 4 millions).

Nos chiffres sont inférieurs (44 % entre 3 et 4 millions) mais notre population d'étude se composait de sujets dont la cirrhose était le plus souvent compensée, voire débutante, souvent découverte à la biopsie hépatique systématique. Donc dans la majorité des cas, une cirrhose peu évoluée cliniquement et chronologiquement, alors même qu'elle est bien constituée anatomiquement.

Par contre, dans cette même étude de PALLARD, 66 % des malades seulement présentent un volume globulaire moyen supérieur à I00 µ3, soit 20 % de moins que notre statistique qui ne porte, il est vrai, que sur 36 Malades.

.../...

- Divers auteurs ont rapporté par ailleurs, dans le cadre du foie stéatosique, une anémie, modérée le plus souvent, discrètement macrocytaire, dont les mécanismes sont superposables à ceux de l'anémie des cirrhotiques (25).

LAMELIN la signale dans ses travaux sur la stéatose éthylique (79), mais paradoxalement, elle apparaît plus fréquente au cours d'une stéatose modérée (environ I00% des cas inférieurs à 4 millions) que d'une stéatose massive (33 %). Sans doute ne faut-il voir là qu'une conséquence de l'étroitesse de l'échantillon de malades (respectivement 3 et I2 malades) présentés sur lequel il est difficile de conclure.

Les observations de nombreux auteurs (FAUVERT, BUCH, BRADUS, SATALINE, GOLDBERG) retrouvent une anémie à moins de 4 millions chez 25 % des stéatosiques (sur un total de 36), sans distinction cependant sur l'importance de la stéatose constatée à la biopsie (79,29, 64, 27, II3). Ce sont pratiquement là nos conclusions (27 % d'anémies à moins de 4 millions dans les stéatoses discrètes, 33 % dans les massives).

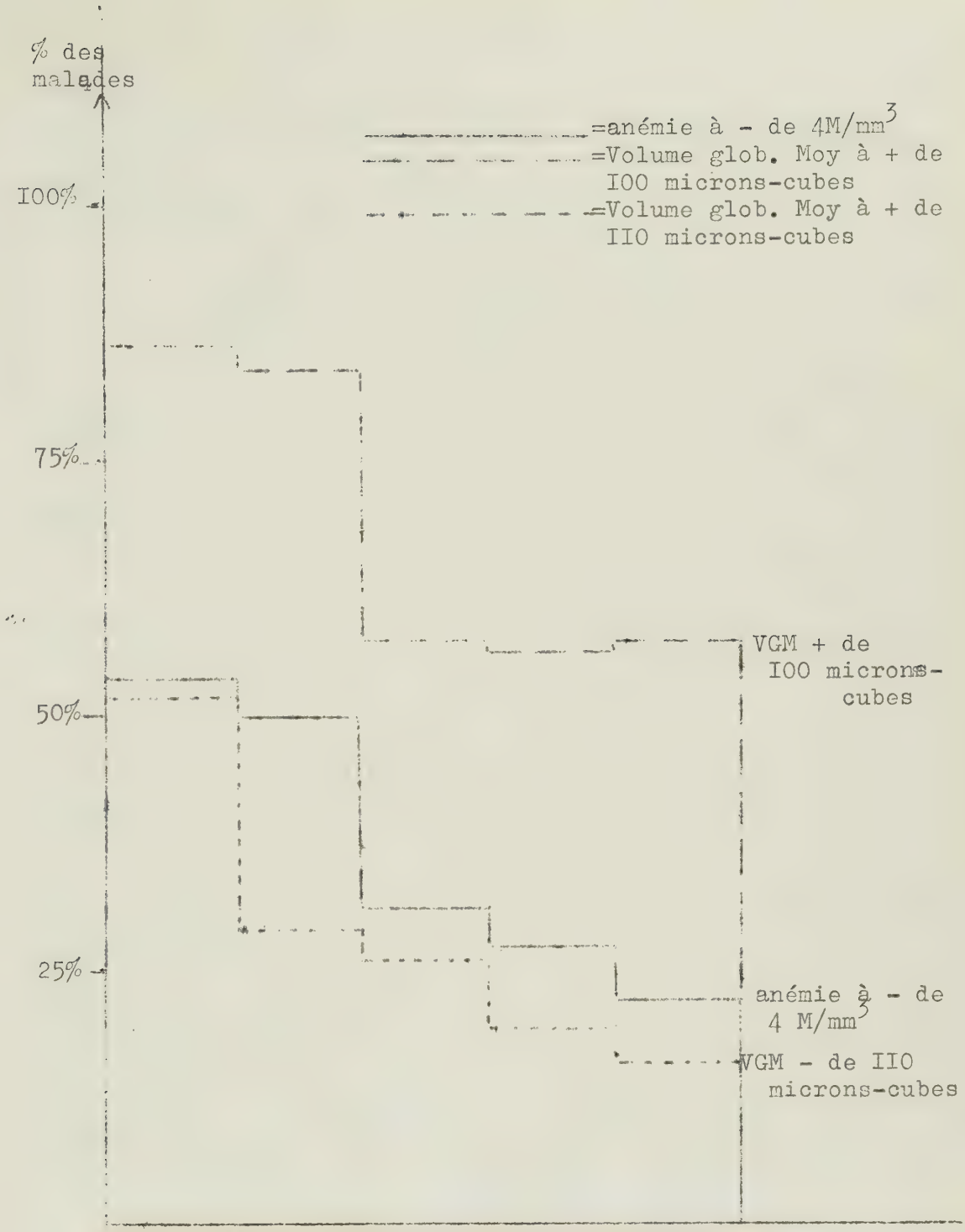
Anémie que confirme J.Y. THOMAS qui retrouve chez 40 stéatoses alcooliques, un chiffre moyen de 3 450 000 globules rouges ; l'auteur signale en outre l'absence de différence significative entre les numérations chez les malades porteurs d'une stéatose pure, d'une cirrhose avec stéatose et d'une cirrhose pure, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

- Si la littérature est riche en publications sur les stigmates cliniques, biologiques et histologiques de l'intoxidation éthylique en dehors des cirrhoses, elles concernent pour la plupart la stéatose, depuis qu'en I936, ADDISON a attribué à l'alcool certaines surcharges graisseuses du foie. L'étude de BOIVIN (23) qui concerne 80 alcooliques chroniques se réfère à des malades présentant : outre une stéatose dans la majorité des cas, parfois massive, parfois modérée, parfois discrète (25 cas de chaque), des lésions cellulaires de dégénérescence (25 fois sur 77), une fibrose portale (36 fois) et des infiltrats inflammatoires, avec parfois sidérose hépatique et stase biliaire. Dans ces conditions, il est difficile de comparer avec nos observations qui adoptent un mode de classement différent, peut-être arbitraire, mais volontairement schématique pour les raisons exposées plus haut.

L'auteur retrouve ici 66 % d'anémies inférieures à 4 millions, et 7,3 % inférieures à 3 millions, avec un volume globulaire moyen constamment entre I00 et I20, et une valeur globulaire élevée de I,I0 à I,40, témoignant d'une anémie macrocytaire et hyperchrome.

Des constatations analogues sont faites par GOLDBERG et THOMSON (64) et MYERSON et GILBERT (96).

.../...



ANEMIE ET MACROCYTOSE SANGUINE

Tableau H

	CIRR-HOSES 36 cas	FIBRO-SES 22 cas	STEATO-SE MASSIVE 33 cas	STEATO-SE MODEREE 40 cas	H C C 49 cas	TOTAL I80 cas
ANEMIE à - de 4,5	86 %	73 %	6I %	65 %	43 %	63 %
ANEMIE à - de 4 M	55 %	50 %	33 %	27,5 %	I2 %	33 %
ANEMIE de 3 à 4 M	44 %	45 %	24 %	27,5 %	I2 %	29 %
ANEMIE de 2 à 3 M	II %	4,5 %	6 %	0	0	4 %
ANEMIE à - de 2 M	0	0	0	0	0	0
VGM à + de I00 microns cubes	86 %	82 %	6I %	60 %	6I %	68 %
VGM à + de II0 microns cubes	53 %	32 %	24 %	I5 %	I2 %	25,5%
VGM à + de I20 microns cubes	5,5 %	4,5 %	0	2,5 %	0	2 %

ANEMIE et MACROCYTOSE SANGUINE

Tableau J

Conclusions de notre étude

L'étude comparée des formules sanguines dans nos observations, permet de formuler quelques conclusions :

+ Tous les aspects hématologiques peuvent se rencontrer aux divers stades de l'intoxication éthylique :

- formule rouge normale,
- anémie normochrome normocytaire plus ou moins prononcée, généralement très modérée,
- macrocytose isolée sans anémie, souvent discrète,
- anémie macrocytaire plus ou moins profonde, le plus souvent modérée, parfois prononcée.

Néanmoins, l'atteinte érythrocytaire est d'autant plus marquée que le parenchyme hépatique est plus altéré.

Cette altération, en rapport avec la profondeur de l'intoxication, va de pair on le sait, avec un déficit parallèle de l'équilibre nutritionnel général ; et si la toxicité directe de l'éthanol sur l'hématopoièse est peu contestable, elle n'explique pas tout et la carence nutritionnelle notamment, vient compléter les dégradations hématologiques.

+ En examinant plus attentivement les résultats, il apparaît que l'atteinte de l'érythropoièse s'extériorise d'abord par une macrocytose - l'anémie peut coexister d'emblée, elle est alors rarement marquée.

La surcharge stéatosique ne modifie cette macrocytose qu'en intensité mais pas en fréquence, cependant qu'elle apporte un accroissement de la fréquence et de la pronondeur de l'anémie.

L'intensité de la surcharge stéatosique majorec quelque peu celle de l'anémie et de la macrocytose.

Or, si la stéatose est une lésion de surcharge, elle n'exclut pas l'existence de destructions cellulaires telles celles rencontrées dans les hépatites cytolytiques, destructions qui peuvent être observées parallèlement à la stéatose, ou exister sous-jacentes, camouflées par celle-ci, mais bien présentes et susceptibles de grever le pronostic anatomique, voire fonctionnel du parenchyme hépatique.

+ Lorsque la fibrose portale apparaît, la cirrhose est proche et du même coup, anémie et macrocytose surtout, se font plus fréquentes : leur gravité ne fera que s'accroître au fur et à mesure du développement de la sclérose annulaire et mutilante. Il est vrai qu'à ce stade, l'équilibre nutritionnel devient précaire et qu'à lui seul, il peut suffire à expliquer

.../...

le tableau hématologique. Il faut insister enfin, sur la précocité de la macrocytose sanguine qui, alors même que les épreuves fonctionnelles hépatiques sont encore presque normales, vient témoigner biologiquement d'une imprégnation éthylique qui n'a entraîné encore qu'un minimum de stigmates cliniques.

+ Signalons pour clôre ce chapitre hématologique que nous n'avons pas retrouvé sur les I80 malades étudiés, d'anémie hémolytique susceptible de s'intégrer dans le syndrôme que ZIEVE a décrit en I958, où à l'anémie, s'associent un ictère et une hyperlipémie (I30) dans le cadre d'un foie éthylique.

-=-=-=-=-

CHAPITRE III

Quelques considérations sur les variations de l'azotémie chez les éthyliques chroniques.

Nous terminerons cette étude biologique par un examen rapide des variations de l'azotémie que nous avons observé chez nos malades.

I) Rappel physiopathologique

Le siège de l'uréogénèse est exclusivement hépatique:

L'ammoniac formé dans l'intestin par action des ensymes bactériennes sur les protides alimentaires est amené au foie par la veine porte.

. Il est métabolisé par la cellule hépatique.
. Il se combine à l'ornithine pour former de la citrulline.
. Celle-ci, après fixation d'une nouvelle molécule d'ammoniac, se transforme en arginine.
. L'arginine est scindée par l'arginase en urée, qui sera éliminée par le rein et en ornithine qui va être réutilisée.

⟶ Le foie est le seul organe renfermant l'arginase.
Le cycle de l'urée de Krebs-Henseleit est donc exclusivement hépatique.

Ce mécanisme permet au foie d'épurer presque complètement le sang de l'ammoniac qu'il contient, soit à l'état libre, soit à l'état combiné sous forme d'egglutamine. Seule, une faible quantité entre normalement dans la circulation générale. Une atteinte profonde des cellules hépatiques entraîne une sensible diminution de l'uréogénèse et une hyperammoniémie.

L'expérimentation animale (BOLLMAN, MANN et MAGATH) a permis d'observer après hépatectomie totale (II7) :

- une chute importante de l'azotémie et de l'azoturie.
- en cas d'anurie ou de néphrectomie associée, un taux d'urée restant constant.
- parallèlement, une élévation de l'ammoniémie, malgré l'intensification du cycle de l'acide glutamique qui contribue à exagérer le taux de glutamine de l'organisme.

2) Qu'en est-il chez les éthyliques ?

Nous avons été frappés par la fréquence des hypoazotémies dans notre étude. En effet :

- chez 76 % des malades, l'azotémie était inférieure à 0,20g/l
- chez 54 %, elle était inférieure ou égale à 0,I5 g/l.
- chez 3I %, inférieure ou égale à 0,I0 g/l.

..../...

+ En fonction du stade lésionnel hépatique

- l'azotémie est inférieure à 0,20 g/l chez :

73 % des stades I
82 % des stades 2
85 % des stades 3
59 % des stades 4
74 % des stades 5

- l'azotémie est inférieure ou égale à 0,I5 g/l chez :

35 % des stades I
53 % des stades 2
78 % des stades 3
55 % des stades 4
50 % des stades 5

- l'azotémie est inférieure ou égale à 0,I0 g/l chez :

20 % des stades I
30 % des stades 2
36 % des stades 3
36 % des stades 4
36 % des stades 5.

+ Encore convient-il de préciser quelques particularités concernant les malades dont l'azotémie était élevée :

- dans les HCC :

2 azotémies à 0,55 : un hypertendu et un malade en pré-délirium. Chez les autres malades, azotémie toujours inférieure à 0,30 g/l.

- dans les stéatoses modérées :

I seul taux dépasse 0,25 : un hypertendu à 0,26 g/l

- dans les stéatoses massives :

2 taux dépassent 0,30 g/l:
un délirium avec 0,32
une hémorragie digestive avec 0,57;

- dans les fibroses :

3 taux dépassent 0,30 :
I syndrôme de Korsakoff
I hypertendu obèse
I sans explication.

- dans les cirrhoses :

4 taux dépassent 0,30 :
I malade dénutri porteur d'un Néo rectal
I décompensation oedémato-ascitique
I décompensation ictéro-oedémato-ascitique
I malade très dénutri et déshydraté.

.../...

Ces constatations renforcent la valeur de l'hypoazotémie par l'intervention de mécanismes extra-hépatiques.

+ Néanmoins, il ne semble pas exister de corrélation statistique entre la fréquence de l'hypoazotémie et la gravité de l'atteinte hépatique.

Les azotémies les plus basses sont plus souvent rencontrées dans les trois derniers stades anatomiques, mais il n'est pas possible, sur le taux de l'azotémie, de prévoir la nature de l'atteinte hépatique.

3) CONCLUSION

Dans les quelques cas d'azotémie supérieure à 0,30 g/l, nous avons pu constater dans notre série, l'existence d'éléments favorisants :

- l'hémoconcentration (délirium tremens, dénutrition avec déshydratation
- les cardiopathies artérielles hypertensives
- la résorption sanguine après hémorragie digestive
- les décompensations oedémato-ascitiques au cours desquelles existe souvent une insuffisance rénale fonctionnelle.

La fréquence des azotémies basses chez les éthyliques chroniques, mérite qu'on la souligne. Il n'est pas question de voir là un test fonctionnel hépatique à proprement parler ; cependant, dans le cadre de l'exploration biologique et parallèlement à d'autres examens, la constatation d'un taux d'urée abaissé :

- peut attirer l'attention sur le métabolisme hépatique chez un malade dont les symptômes atypiques n'ont pas fait soupçonner un éthylisme que beaucoup arrivent à "camoufler" habilement : et l'on a vu combien clinique et biologie sont parfois peu parlantes malgré des lésions hépatiques certaines.

- évoque d'autre part, l'existence d'une lésion hépatique anatomique chez un buveur connu, sans pour autant préciser le degré de la lésion.

-=-=-=-=-=-
-=-=-=-=-

NOUS AVONS RESUME LES PARTICULARITES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES LES PLUS FREQUENTES DANS CHAQUE CATEGORIE DE LESIONS ANATOMIQUES DU PARENCHYME HEPATIQUE DANS LE TABLEAU SUIVANT

I - Stade I - HEPATITE A CELLULES CLAIRES

CLINIQUE

Hépatomégalie : 63 % des cas
Troubles psychiques : 63 %
Polynévrites : 2I %
Signes généraux : I2 %
Ictère et hypertension protale : 0 %

BIOLOGIE

Azotémie inférieure à 0,20 g/l : 73 %
Volume globulaire moyen supérieur à I00 microns-cube : 6I %
Rétention de BSP supérieure à I5 % à la I5è minute : 52 %
Anémie à moins de 4,5 millions de rouges : 43 %
Hypertransaminasémie : 39 %
Azotémie inférieure à 0,I5 : 35 %
Albumine/globuline inférieure à I,2 = 26 %
Cholestérol total inférieur à I,5 : 22 %
Mac Lagan à plus de I4 uV : 20,4 %

2. Stade 2 - STEATOSE MODEREE

CLINIQUE

Hépatomégalie : 75 %
Troubles psychiques : 43 %
Polynévrites : 35 %
Signes généraux : I5 %

BIOLOGIE

Hypertransaminasémie : 85 %
Azotémie à - de 0,20 : 82 %
Rétention de BSP à I5 minutes : 8I %
Anémie à - de 4,5 M = 65 %
VGMoyen à + de I00 = 60 %
Azotémie à - de 0,I5 = 53 %
Anémie à - de 4 M = 27,5 %
Hyperbilirubinémie : 20 %

.../...

3. Stade 3 - STEATOSE MASSIVE

CLINIQUE

Hépatomégalie : 82 %
Troubles psychiques : 54 %
Polynévrites : 49 %
Signes généraux cliniques : 30 %

BIOLOGIE

Rétention de BSP à I5 minutes : I00%
Hypertransaminasémie : 85 %
Azotémie à - de 0,20 : 85 %
Azotémie à - de 0,I5 : 78 %
Anémie à - de 4,5 M : 6I %
VGM augmenté : 6I %
Anémie à - de 4 M : 33 %
Albumine/globuline abaissé : 36 %
Mac Lagan à + de I4 uV : 36 %
Cholestérolémie à + de 2,5 : 30 %
Hyperbilirubinémie : 2I %
Hyperphosphatasémie : I5 %
Estérification du cholestérol à - de 0,55 : 8 %

4. Stade 4 - FIBROSE

CLINIQUE

Hépatomégalie : 77 %
Troubles psychiques : 73 %
Polynévrites : 46 %
Signes généraux cliniques : I3 %

BIOLOGIE

Rétention de BSP à I5' : 85 %
Anémie à - de 4,5 M = 73 %
Macrocytose sanguine : 82 %
Azotémie à - de 0,20 : 59 %
Azotémie à - de 0,I5 : 55 %
Hypertransaminasémie : 55 %
Anémie à - de 4 M : 50 %
Mac Lagan élevé : 32 %
Hyperphosphatasémie : 22,7 %
Cholestérolémie supérieure à 2,5 g/l = 22 %
Cholestérolémie à - de I,5 : I4 %
Hyperbilirubinémie : I3,6 %

.../...

5. Stade 5 - CIRRHOSE

CLINIQUE

Hépatomégalie : 9I,7 %
Signes généraux : 64 %
Polynévrites : 64 %
Troubles psychiques : 44 %
Hypertension portale : 28 %
Ictère : 8,3 %

BIOLOGIE

Rétention de BSP à I5' : 96 %
Anémie à - de 4,5 M : 86 %
Macrocytose sanguine : 86 %
Albumine/globuline à - de I,2 : 80 %
Hypertransaminasémie : 75 %
Azotémie à - de 0,20 : 74 %
Mac Lagan à + de I4 uV : 53 %
Azotémie à - de 0,I5 : 50 %
Hyperphosphatasémie : 50 %
Cholestérol total à - de I,5 = 45 %
Anémie à - de 4 M : 55 %
Taux de prothrombine à - de 70 % = 39 %
Hyperbilirubinémie : 39 %
Cholestérol total à + de 2,5 = I8 %
Rapport d'estérification du cholestérol inf. à I,2: I0%

-=-=-=-=-

CONCLUSION GENERALE

Cette étude, à propos de 180 éthyliques hospitalisés à des degrés divers de l'intoxication chronique, suggère un certain nombre de réflexions :

I) L'INTOXICATION ALCOOLIQUE CHRONIQUE RETENTIT PRECOCEMENT SUR L'ORGANISME HUMAIN.

LES PREMIERS STIGMATES DE L'INTOXICATION CHRONIQUE SONT D'ORDRE ANATOMIQUE, et révélés par l'examen histologique du foie, tel qu'il peut être pratiqué après ponction-biopsie hépatique.

La précession des signes anatomiques sur tous les autres, est la conclusion majeure de l'étude comparative des examens cliniques, biologiques, histologiques chez les éthyliques.

II) LES PREMIERES LESIONS HEPATIQUES SONT TROP DISCRETES POUR ETRE DECELABLES AUTREMENT QUE PAR LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.

III) A UN STADE PLUS EVOLUE, SOUVENT AVANT TOUTE MANIFESTATION CLINIQUE, LA MICROSCOPIE OPTIQUE PERMET D'OBSERVER :

- des lésions dégénératives à minima des hépatocytes
- des lésions de cytolyse avec clarification cellulaire.

C'est l'HEPATITE A CELLULES CLAIRES, que nous avons observée chez 48 malades ; un seul malade avait, sur l'échantillon biopsique, un foie optiquement normal, ce qui ne pouvait exclure des altérations ultrastructurales.

IV) LES PREMIERS STIGMATES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

L'examen clinique lors d'une intoxication encore peu évoluée comme on l'a rencontrée dans les "hépatites à cellules claires", nous a révélé la fréquence des :

- troubles psychiques, très polymorphes (63 % des cas ;
- hépatomégalies modérées (63 % des cas)
- alors que peuvent apparaître les premières crampes signant un début de polynévrite (21 % des cas)

.../...

Les premiers tests biologiques perturbés ne sont pas des tests "d'exploration fonctionnelle hépatique" :

- l'azotémie est inférieure à 0,20 g/l dans 73 % des cas.
- le volume moyen des hématies est supérieur à 100 microns-cube dans 61 % des cas.
- quant aux tests hépatiques proprement dits : Chez un malade sur deux seulement, la BSP est retenue modérément au-delà des taux normaux. La transaminasémie GOT est élevée dans 39 % des cas.
- enfin, une anémie modérée à moins de 4,5 millions de globules rouges par mm3 est constatée dans 43 % des cas ; elle est inférieure à 4 millions chez 12 % des malades.

C'est dire la valeur de la biopsie qui révèle des lésions hépatiques avant qu'elles aient entraîné un retentissement clinique et biologique.

C'est dire également la valeur sémiologique :

- d'un gros foie chez un éthylique, qui témoigne de l'existence de lésions susceptibles de le mener à la cirrhose en l'absence d'un sevrage immédiat et définitif.

- des troubles psychiques témoignant de l'impact précoce et prééminent de l'alcool sur le système nerveux.

- et sur le plan biologique, de l'hypoazotémie et de la macrocytose sanguine, parfois accompagnées d'anémie modérée, qui ne sont pas à négliger car elles rendent compte précocement de l'imprégnation alcoolique de l'organisme.

V) LES ATTEINTES LES PLUS EVOLUEES DE L'ORGANISME SE MANIFESTENT A L'HISTOLOGIE DU FOIE PAR LA PREDOMINANCE DE LA PROLIFERATION FIBREUSE, REALISANT AU MAXIMUM LA CIRRHOSE.

Les constatations cliniques et les perturbations biologiques évoquent dans la majorité des cas, la GRAVITE de l'atteinte de l'organisme.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, et c'est UN DES MERITES DE LA BIOPSIE HEPATIQUE DE REVELER DES LESIONS IRREVERSIBLES (fibrose évoluée voire cirrhose constituée) que :

- ni la clinique
- ni la biologie

n'avaient permis d'affirmer ni parfois de suspecter.

En revanche, la biopsie découvre parfois des lésions moins évoluées qu'on ne l'aurait cru sur les données de l'examen et du laboratoire. On rétorquera que la ponction a pu intéresser du parenchyme sain ou moins altéré : il est certes souhaitable dans certains cas, de renouveler les prélèvements en plusieurs lieux.

C'est dire que, pris isolément, les examens biologiques et anatomopathologiques risquent d'égarer le diagnostic ; dans tous les cas, il est souhaitable de confronter leurs résultats. En outre, ils ne doivent pas faire mésestimer les données d'un examen clinique soigneux. LES 3 MODES D'EXPLORATION SE COMPLETENT.

VI) IL NE SEMBLE PAS EXISTER DE PARALLELISME ENTRE CLINIQUE ET BIOLOGIE.

Tout au plus constate-t-on au cours des cirrhoses évoluées, des tests profondément perturbés lorsque l'insuffisance hépatique, devenue majeure, s'extériorise cliniquement.

En outre, dès l'examen clinique, peuvent apparaître les anémies profondes, sans qu'on puisse pour autant affirmer la cirrhose sans l'apport histologique.

VII) L'INTERET DU TEST ANATOMIQUE EST CAPITAL SUR TROIS PLANS.

a) C'EST UN DOCUMENT

Il indique l'état du parenchyme à un instant donné, dans des conditions données.

Il visualise les altérations que clinique et biologie avaient permis de circonscrire de façon plus ou moins précise.

Il traduit un état pathologique MINIMUM; car s'il est permis de penser que la biopsie a épargné une lésion majeure, il ne peut exister de lésion moins évoluée que celles qu'on a constatées.

Le test anatomique permet encore de suivre l'évolution histologique de la maladie alcoolique du foie, puisqu'il peut être renouvelé.

b) L'APPORT DIAGNOSTIC DE L'ANATOMOPATHOLOGIE EST CONSIDERABLE AU COURS DE L'ETHYLISME :

- Certes l'EXAMEN CLINIQUE SOIGNEUX est rarement négatif, ne serait-ce que par la fréquence de l'hépatomégalie, et grave - d'évolution imprévisible.

Mais il n'est pas de signe clinique spécifique de tel degré de lésion, hormis les cirrhoses évoluées de sombre pronostic.

- Sur le plan biologique, l'intérêt de l'exploration fonctionnelle hépatique ne doit pas être surestimé, car on observe fréquemment un certain nombre de tests normaux au cours d'authentiques cirrhoses.

Il ne doit pas non plus être considéré comme négligeable dans certains diagnostics hésitants.

Mais la biologie ne permet jamais de rejeter un diagnostic de cirrhose envisagé sur des arguments cliniques.

.../...

- C'est pourquoi, on saura se référer à l'examen histopathologique chaque fois qu'on voudra :

+ affirmer une hépatopathie éthylique supposée,
+ en préciser le stade évolutif.

c) SUR LE PLAN PRONOSTIC

- Lorsque le diagnostic de cirrhose a été établi sur des données cliniques, on peut considérer la cirrhose ainsi définie comme le stade terminal de la maladie.. la P.B.H. n'est alors d'aucune utilité ; elle est d'ailleurs le plus souvent impraticable en raison des troubles de coagulation.

- la biologie peut aider à préciser le pronostic, mais dans une certaine mesure seulement : des tests d'insuffisance hépatique effondrés sont à priori péjoratifs, mais il est des évolutions surprenantes. On retiendra surtout l'aggravation des tests à des examens successifs comme élément de mauvais pronostic.

- L'anatomie pathologique ne peut établir un pronostic précis et irréfutable ; en effet :

+ elle est incapable de suivre l'évolution de la maladie quand les lésions sont irréversibles, car elle devient vite impraticable ;
+ L'évolution des cirrhoses constituées est capricieuse.

Elle donne cependant une idée du PRONOSTIC GLOBAL de l'hépatopathie alcoolique :

+ Tantôt les lésions sont réversibles au prix d'un sevrage immédiat et absolu pour lequel les efforts du médecin et des services sociaux doivent se conjuguer ;

+ Tantôt elles sont, hélas, définitives. Le sevrage ne sera pas moins absolu, mais l'évolution est soumise aux caprices de la cirrhose et au danger de complications imprévisibles.

VIII) LES DIVERGENCES DES STATISTIQUES S'EXPLIQUENT NOTAMMENT PAR LE RECRUTEMENT DIFFERENT DES MALADES. NOTRE RECRUTEMENT NOUS PARAIT ETRE LE PLUS PROCHE DE LA REALITE PRATIQUE, CAR IL SE SITUE DANS UN HOPITAL REGIONAL, TRES OMNIVALENT, QUI RECOIT LES CIRRHOSES ET LES ENCEPHALOPATHIES, MAIS AUSSI TOUS LES ETHYLIQUES A TOUS STADES.

-=-=-=-=-=-

C'est grâce à la biopsie hépatique et à l'étude du fragment prélevé par l'histologiste qu'on peut :

+ découvrir une hépatopathie alcoolique latente cliniquement et biologiquement

+ la confirmer quand on la suspectait.

.../...

+ en préciser le stade évolutif

+ et dans une certaine mesure, le pronostic.

La pratique d'examens itératifs et leur comparaison avec la progression clinique et biologique, permettent de se faire une idée plus précise de l'évolutivité de la maladie.

-=--=-=-=-=-=-=-

-=-=-=-=-=-=

BIBLIOGRAPHIE

I. ADVENIER Ch. - Le dosage des transaminases sériques (R. Prat. I969 XIX - I7, 2643-49)

2. ALBOT G. - Détection des hépatites alcooliques et leur traitement avant l'apparition de la cirrhose (Gaz. Hop. I958 N° Spécial Nov. 58)

3. ALBOT G. - Histology, ultrastructure and histobiology of subacute alcoholic hepatitis and cirrhogenic alcoholic hepatitis. (Rev. Int. Hepat I8 : I968, II7-54)

4. ALBOT G. - Sur la classification anatomoclinique des hépatites et des cirrhoses. (Ann. Anat. Pathol. I936, I3, 906)

5. ALBOT G. - Le syndrôme anatomoclinique des hépatites parenchymateuses diffuses. (Ann. Anat. Pathol. I936, 7. 920-33)

6. ALBOT G., - SCHLUMBERGER CS, FAYE CM, RUFFINO J. RAIMBAULT S. Le gros foie des alcooliques. Les fonctions biologiques et ses deux aspects histologiques. (Arch. Mal. App. Dig. I956. 45, 585-6II)

7. ALCALA-SANTAELLA R. et coll.- Etude clinique, histologique et ultrastructurale du foie chez les alcooliques. (Rev. Clin. Esp. I5-2-I969, II2, 3, 245-56)

8. ALCALA-SANTAELLA R., GALERA H - Découvertes ultrastructurales dans le foie de l'alcoolique. (Rev. Clin. Esp. I5-II-I970, II9, 3, 205-2I2)

9. ALCALA-SANTAELLA R., TABERNERO JM, SANDOVAL DP - Effets de l'intoxication alcoolique sur le contenu enzymatique du sérum et du foie et sur la morphologie hépatique. (Rev. Clin. Esp. 30-II-I970, II9, 4, 303-308)

I0. AMSELEM A. - Intérêt des réactions de floculation dans les affections hépatiques. (AMIF I3, I964, I24, 92-II3)

II. ARON, P. JOBARD - La précirrhose ; son étude clinique. (Arch Med App DIg. 7, I958, 849)

I2. BANG NU, IVERSEN K, JAGT T, MADSEN S. - Sérum glutamic oxalo-acetic transaminase activity in acute and chronic alcoholism. (J. Amer Med Ass, I958, I68 : I56)

I3. BARDOS P. - Valeur des examens biochimiques dans l'exploration fonctionnelle du foie (IMMEX I970, 7 / 2, I75-I8I)

I4. BECKETT AG, LIVINGSTONE AV, HILL KR - Acute alcoholic, hepatitis.
(Brit Med J I96I, 2, III3)

I5. BENHAMOU JP, DESBUQUOIS B, FAUVERT R. - Valeur de l'exploration fonctionnelle hépatique pour le diagnostic des hépatomégalies en l'absence d'ictère chez l'adulte
(Rev. Prat I968, XVIII / IO bis, II63-75)

I6. BERGERON A. - L'exploration fonctionnelle du foie
(Lyon Mediterr Med I968, 4, NJ, 60)

I7. BENHAMOU JP, FAUVERT R - L'exploration fonctionnelle hépatique au cours des cirrhoses communes de l'adulte
(Rev Prat I963, XIII, IO bis, I22I-3I)

I8. BERTRAND L, MICHEL H. - La nécrose alcoolique du foie.
Rev Prat I968 / XVIII, 2323-28)

I9. BERTRAND JLM - Stéatose éthylique du foie : étude clinique et analyse chromatographique de la ponction biopsie hépatique chez l'homme.
(Thèse Méd LYON I970,94)

20. BILLING BH, CONFLIN HJ, HEM DE, SCHIFF L - The value of needle biopsy in the clinical estimation of liver lipids in nam.
(J Clin Invest I953, 32, 2I4)

2I. BOIVIN P., AUZEPY PH, FAUVERT R - Syndrôme de cytolyse hépatique.
(Ann Biol Clin I96I, I9, IO-I2, 794-82I)

22. BOIVIN P. - Lhématologie des cirrhoses.
(Rev Prat I964, XIV, 260I-07)

23. BOIVIN P. - Quelques aspects de la biologie du foie alcoolique en dehors de la cirrhose.
(Rev Int Hépat I968, I8, 2, 243-64)

24. BOIVIN P., LAMELIN JP, FAUVERT R - Physiopathologie de la stéatose alcoolique.
(Rev Prat I966, XVI, 6, 709-I6)

25. BOIVIN P, LAMELIN JP, FAUVERT R - Le syndrôme clinique et biologique de la stéatose alcoolique.
(Rev Med , Nov I964, 995-9)

26. BONFILS S. - Gastrites alcooliques
(Rev Med I970, II, 9, 475 - 83)

27. BRADUS, KORN RJ, CHOMET B, WEST M, ZIMMERMAN HJ - Hepatic function and serum enzym levels in association with fatty metamorphosis of the liver
(Am J Med Sci I963, 246, 36)

.../...

28. BRETTL R. FAVRE-GILLY J, TISSOT A - A propos des bilans de coagulation sanguine dans les cirrhoses alcooliques du foie.
(Arch Med App Dig I96I, mai, 50, 5, 574-8)

29. BUCH - Observations on alcoholic fatty liver. The use of interval needle biopsy and liver function tests.
(J Lab Clin Med I948, 33, 555)

30. BUGUSZ M, GALLUS H, CHLIPALSKI J - L'activité de certains enzymes sériques et d'autres tests fonctionnels hépatiques dans l'alcoolisme chronique.
(Pol Tyg Lek I969, 24,34, I306-08)

3I. CACHERA R., LAMOTTE M, LAMOTTE-BARRILLON S.- Etude chinique biologique histologique des stéatoses du foie chez les alcooliques (à propos de 7I observations)
(BUll Mem Soc Med Hop Paris I950, 66, 276)

32. CACHERA, CAROLI, BOLGERT - Exploration fonctionnelle du foie.
(in Flammarion Ed Paris I95I, p I59)

33. CACHERA R. LAMOTTE M, LAMOTTE-BARRILLON S. - L'évolution des stéatoses alcooliques du foie contrôlées par Biopsie
(Sem Hop Paris, sept I950, 66, 35I5 - 2I)

34. CACHERA R, LAMOTTE M, TUBIANA H - Stéatose hépatique massive chez une alcoolique : évolution mortelle brusque.
(Bull Mem Soc Hop Paris I95I, 67, 33I-40)

35. CAROLI J, RICORDEAU P - Indications respectives et places actuelles en hépatologie de la laparoscopie et de la ponction biopsie du foie.
(Rev. Prat I962, XII, 60I)

36. CAROLLI J - Exploration biologique dans les affections hépatiques (Med Int I968, 3, 4 bis, I05-III)

37 - CASANOVA P. GALLAIS H, VERGNAUD Mme - Valeur comparée des tests hépatiques dans l'intoxication éthylique.
(Corse Médeterr Med I972 sept, 220, I9-33)

38. CHABRIER A. - Etude psychométrique de la détérioration intellectuelle chez les alcooliques et leur dégradation sociale.
(Rev Alcool I970 - I6, 59 - 6I)

39. CHATAING B. - Les manifestations hématologiques des cirrhoses alcooliques.
(C Med Lyon I968, 44, 23, 2345-55)

40. CORREIA JP, BAPTISTA AS, ALVES PS - The pathology of hepatic cirrhosis. A study of 70 biopsies and their clinical correlations.
(Acta Hepato - Spleno I97I, I2, 6, 470-8I)

.../...

41. DARNIS - Stéatose et cirrhoses : Congrès mondial de gastro-entérologie : Munich 13-19/5/1962.
(Med et Hyg XX, 563, p 713)

42. DEBARD M - Les tests hépatiques
(IMMEX V, 1967, 453 - 66)

43. DEGOS JD - Encéphalopathies hépatiques : sémiologie et physiopathologie.
(Livrets du Méd 1971, III,2, 63-72)

44. DEPARIS M, AUZEPY P - Les tests de floculation dans l'exploration fonctionnelle hépatique courante.
(Gaz Med de France, 2/3/1963, 1001 - 07)

45. DESHAYES G - L'alcoolisme féminin.
(Rev Alc 1963, 9, 235-247)

46. DESCOS L, MOULINIER B - Etude clinique de la cirrhose alcoolique du foie.
(cah Med Lyon 1968, vol 44, 22, 2253-64)

47. DUPONT JC - A propos de 91 observations comportant 136 dosages de transaminases sériques au cours des différentes manifestations d'intoxication éthylique chronique.
(Thèse Med Paris 1959, n° 1000)

48. EICHNER EP, HILLMAN RS - The évolution of anemia in alcoholic patients.
(Amer J Med 1971, 50, 218)

49. EMERIT J. - Manoeuvres instrumentales dans la stéatose hépatique ;
(V Med 1967, 48, 1181)

50. ETIENNE JP - Les ictères des cirrhoses alcooliques.
(Rev Prat 1964, XIV, 20, 2555-67)

51. ETIENNE JP, PETITE JP - Les explorations hépatiques chez l'adulte
(Feuillets du Prat, Jan 1966, Foie, 7,P 5-11)

52. ETIENNE-MARTIN P, KLEPPING G, TILLIE E - Confrontation clinique, biologique et anatomopathologique du foie éthylique à propos de 100 observations.
(Arch Med App Dig 48, 1959, 395-406)

53. ETIENNE-MARTIN P., KLEPPING G.- Le foie alcoolique
(1 vol, 162 p. Paris 1960, Masson)

54. FAUVERT R - Intérêt et limites de l'exploration fonctionnelle du foie.
(Rev Med Franç 1962, Vol 76, 205)

55. FAUVERT R., HARTMANN L, GRENIER A. - Rapport cholestérol estérifié/total : test d'insuffisance cellulaire du foie (Ann Biol Clin 1957, XV, 10-12, 625-49).

.../...

56. FAUVERT R. BENHAMOU JP, NICOLLO S, LOVERDO A - Etude clinique sur les clearances hépatiques.
(Rev. Int Hépat I958, 8, 429)

57. FAUVERT R.- Classification des épreuves fonctionnelles du foie. (Rev Prat I963, XIII, IO bis, II53-6I)

58. FELDMANN G - Stéatose alcoolique : étude ultrastructurale
(Rev Méd I967, 8, I423-96)

59. FELDMANN G et COLL - L'ultrastructure des hépatocytes au cours des cirrhoses alcooliques.
(Presse Med, 2I/2/I970, 78, 9, 409-I4)

60. FONTAN M - L'alcoolisme féminin
(Rev Prat I964, XIV, 4, 4I9-24)

6I. FOURLINNIE JC, BEDORET JM, DUC-CUVELIER, CARIDROIT, FONTAN..
Alcool et métabolisme.
(Lille Méd I970, I5, 766-70)

62. GACHNOCHI G - Aspect clinique et thérapeutique de l'alcoolisme psychiatrique.
(Sem Hop, IO, 26/2/I972, 697-7I3)

63. GADRAS J, DOUSTRE-BLAZY L, RIBET A, PASCAL JP, FREXINOS J
Syndrôme de Zieve associé à une pancréatite calcifiante. Le rôle du pancréas et des lysolécithines dans l'anémie.
(Pr Méd I967, 75, 789)

64. GOLDBERG M, THOMSON CM - Acute fatty metamorphosis of the liver.
(Ann Int Med I96I, 55, I46)

65. GOLDBERG DM, WATTS C - Serum enzym changes as evidence of liver reaction to oral alcohol.
(Gastroenterology I965, 49, 256)

66. GOUDSMIT R - Haematological aspects of alcoholic abuse.
(Folia Med Neerl I97I, I4, 49-52)

67.-GREEN JR, MISTILIS S, SCHIFF L - Acute alcoholic hepatitis. Aclinical study of 50 cases.
(Arch Int Med I963, II2, 67)

68. HECHT Y - Encéphalopathies des cirrhotiques.
(Conc Med I97I, 93, 9, I489)

69. HECHT Y, THOMAS M - Cirrhose alcoolique
(EMC Foie, Fasc 7035 A IO, 5/I972, p I-I2)

70. HECHT Y, SMADJA M - Les cirrhoses : conceptions pathogéniques, anatomopathologiques, physiopathologiques actuelles; classification.
(Livrets du Med I97I, 3, 8, 37I-82)

.../...

7I. HELON J - Le rôle du médecin omnipraticien dans le traitement de l'alcoolisme.
(Rev Alcool I965, II, 4, 2èi-276)

72. HINES JD, COUVAN DH - Studies on the pathogenesis of alcohol induced sideroblastic bone-marrow abnormalities.
(New Engl J Med I970, 283, 44I-446)

73. HOENSCH H - The effects of alcohol on the liver
(Digestion n° 2, I972, II4-I23)

74. HUTTERER F - Collagen metabolism in chronic alcoholic liver injury.
(in : Alcoholism and the liver ; Schattauer Edit. Stuttgart I97I, 3I5-I8)

75. KEEFER CS, FRIES ED - The fatty liver ; tis diagnosis and clinical course.
(Trans Ass Amer Phys I942, 57, 283)

76. KLION FM, SCHAFFNER F - Etude ultrastucturelle dans l'atteinte alcoolique du foie.
(Digestion I968, I, N° I, 2 -I4)

77. KNOTT DH, BEARD JD. - Liver function in apparently healthy chronic alcoholic patients.
(Amer J Med SCI, I966, 252-260)

78. LABADIE P - Vues nouvelles sur la stéatose hépatique.
(Rev Prat I966, XVI, I2 bis, I689)

79. LAMELIN JP - Etude clinique, biologique et histologique des stéatoses hépatiques chez les éthyliques.
(Thèse Med Paris I964)

80. LAMOTTE M.-Alcoolisme = données cliniques, métaboliques et thérapeutiques actuelles.
(Méd Int I972 mars, vol 7, n° 3, I95-2I8)

8I. LEEVY CM, ZINKE MR, WHITE TJ, GNASSI AM - The clinical observations in the fatty liver.
(Arch IntMed I953, 92, 527)

82. LEEVY CM - Fatty liver = a study of 270 patients with biopsy from fatty liver and a review of the letterature.
(Médicine 4I, I962, 249)

83. LEREBOULLET J - Alcool et épilepsie.
(Rev Prat I968, XVIII, 29, 430I-04)

84. LEREBOULLET J - L'alcoolisme, maladie sociale.
(Rev Prat I970, XX, 3I bis, 3-9)

85. LEREBOULLET J. PLUVINAGE R - Les encéphalopathies alcooliques et leurs séquelles.
(Rev Prat I964, XIV, 3337-46)

.../...

86. LEVRAT M, MARTIN F - Les gastrites médicamenteuses et alcooliques.
(Rev Prat I969, XIX, I7, 26I5-23)

87 - LIEBER CS, RUBIN E - Current concepts = alcoholic fatty livers.
(New Engl J Med I969, 280, 705-08)

88. LIEBER CS - Metabolic effects produced by alcohol in the liver and other tissues.
(Adv Intern Med I4: I968, 306, I5I-99)

89. LINDENBAUM J, LIEBER CS - Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritionnal deficiency.
(New Engl J Med I969, 28I, 7, 333-38)

90. LOISY C, PLANCHU M, GIRARD M - La place ce la stéatose hépatique dans l'évolution de la cirrhose alcoolique (Rev Int Hépat I952, n° 4, 63I-4I)

9I. MAC CURDY PR, PIERCE LE, RATH CE - Abnormal bone-marrow morphology in acute alcoholism.
(New Engl J Med I962, 266, 505)

92. MENGHINI G - La ponctio-biopsie rapide du foie.
(Bull Mem Soc Hop Paris I959, 75, 798)

93. MEULE R. - Etude du protéinogramme chez les sujets éthyliques (Thèse Méd Tours I968, n° 42)

94. MIDENET M - Formes cliniques de l'alcoolisme chronique à l'hôpital psychiâtrique.
(Lyon Med n° I2, 27/6/I97I, I245-48)

95. MIHAESCO E, BOIVIN P, FAUVERT R - Etudes sur l'anémie des cirrhoses. Mise en évidence d'une anomalie des lipides érythrocytaires.
(Nouv Rev Fr Hematol I966, 6, 556)

96. MYERSON RM, GILBERT D - Observations on acute anemia of alcoholism.
(Amer J Med Sci I962, 244, 296)

97. NAUDIN G - Quand demander une laparoscopie et une ponction-biopsie du foie ?
(Conc Med I968, 2/II/68, 7239-50)

98. NEZELOF C - Les renseignements fournis par l'examen histologique des ponctions-biopsie du foie ou sémiologie hépatique des PBF.
(Ann Biol Clin I955)

99. OUDEA, FELDMANN G - Les effets hépatiques de l'intoxication alcoolique chronique.
(Pr Med I970, 78, 9, 40I-02)

I00. ORCEL L, DELCOUR M - La ponction biopsie du foie.
(Gaz Med Fr I966, 2/4/66, I705-22).

IOI. PALIARD P - De l'hépatite à la cirrhose.
(Cah Med Lyon, 2I/I/I972, vol 48, 3, I79-84)

I02. PASCAL JP, FREXINOS P - Les stéatoses hépatiques
(Rev Med Toulouse, I965, I, N° 6, 479)

I03. PEREZ-TAMAYO R - Some aspects of connective tissues in the liver (in : Progress in liver disease, t 2, Popper H and Schaffner F ; Grune et Stratton Edit I965)

I04. PERRIN P - Vrais et faux alcoolismes. Plaidoyer pour une classification logique.
(Rev Alcool I967, 3, I3, I69-72)

I05. PERRIN P - L'alcool exerce-t-il une action hépatotoxique directe ?
(Rev. Alcool I969, I5, 2 : I59-63)

I06. POPPER H, SCHAFFNER P - Nutritionnal hepatic injury.
(Arch Int Med 94, I954, 795)

I07. QUICHARD - alcool et métabolisme
(presse méd. I969, 77, I367, 68)

I08. REYSS-BRION R - Le rôle du médecin omnipraticien dans le traitement et la prévention de l'alcoolisme.
(Rev Alc I965, II, 4, 277-283)

I09. ROUSTAN R - Cirrhoses alcooliques
(Feuillets Med I969, I42, I-4)

II0. ROUX et coll. - Stéatose hépatique expérimentale
(Rev Med Toulouse I969, V, 573-8I)

III. RUBIN E - Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol
(Gastroenterology I967, 52, I)

II2. SAINT-JOURS Y - Le médecin face à l'alcoolisme.
(Rev Med I970, II, 24, I425-3I)

II3. SATALINE LR, MATRE WJ - Significance of hyperphosphatasémia in alcoholics with liver desease. An analysis of 58 cases with histologic diagnosis.
(Am J Med I963, 35, 323)

II4. SCHAPOSNIK F, PIANZOLA L, VASQUEZ S - Histogénèse de l'hépathopathie alcoolique.
(Pen Med Argent , I7/VII/I964, 5I, 3, I50-04)

II5. SCHMIDT E et FW - Ensym - Bestimmungen im Serum bei Leberer-krankungen - Funktions - Muster als Hilfmittel der Diagnose.
(Ensymol Biol Clin I963, 3, I)

II6. SEIFE M, KEISSLER BJ, LISA JR - Clinical, functionnal and needle-biopsy study of the liver in alcoholism.
(Arch Int Med, I950, 86, 658)

II7. SICOT C. ERLINGER S, BENHAMOU JP - Exposés de physiologie et de physiopathologie hépatiques.
(in : Pr Med 26/V/I97I, 79,26, I20I-26)

II8. SULLIVAN LW, HERBERT V - Suppression of hematopoiesis by alcohol (J. Clin Invest I964, 43, 2048)

II9. TAPIE J, FERRET P et coll.- Etude comparative des résultats de l'exploration fonctionnelle du foie et de la P - biopsie.
(Pr Med, 22/I953, 6I, n° 54, II03-04)

I20. TARDIEU Y - Conduite à tenir en face d'un alcoolique.
(Sem Thérap I968, 44, 328-29)

I2I. THALER H - Acute and subacute alcoholic hepatitis and their consequences : histologic study.
(Rev Int Hepat I8 : I968, I7I-77)

I22. THOMAS M - Alcool et cirrhoses.
(Rev Med-Chir des Mal Foie I970, 45, 2, 79-92)

I23. THOMAS JY - La stéatose hépatique.
(Thèse Méd Bordeaux I965, n° 203)

I24. TILLIE E - Foie éthylique : confrontation clinique, biologique et anatomopathologique ; à propos de I00 observations.
(Thèse Méd. Lyon n° I09/I958)

I25. THUILLIER Y - Les fonctions hépatiques au niveau cellulaire.
(Gaz Med Fr 28/V/I97I, supplément au n° 2I,87-94)

I26. VARAY A, ORCEL L, BERTHELOT J, FABRE JC, VITERBO G, MENACHE D Les stéatoses ictérigènes.
(Arch Mal App Dig, 5I, I962, 5)

I27. VARESE LA, LANGE MM - Comportement de quelques enzymes sériques au cours de l'héthylisme chronique.
(CNRS, 30, 330, 7893)

I28. VAUZELLE JL - Anatomie pathologique de la cirrhose alcoolique (Cah Med Lyon I968, vol 44, 22, 2233-46)

I29. VIVIEN P, GARTARD J et coll. - Corrélations anatomocliniques au cours des cirrhoses éthyliques avec ictère.
(Réf ?)

I30. ZIEVE L - Jaundice, hyperlipémie and hymolytic anemia : a heterofore anrecognized syndrom associated with alcoholic fatty liver and cirrhose.
(Ann Int Med 48, I958, 47I)

I3I. ALBOT G., HERMAN J, CORTEVILLE M - Essai clinique, biologique et histologique sur l'évolution de la stéatose à la cirrhose alcoolique du foie
(Pr Med I953, 6I, 589-93)

.../...

I32. Anonyme - Les explorations fonctionnelles hépatiques : acquisitions récentes.
(Gaz Med Fr 28/V/I97I, supplément au n° 2I, 55-60)

I33. Anonyme - Action de l'alcoolisme sur les globules.
(Sem Hop Inform, 2/XII/I970, I3).

-=-=-=-=-
-=-=-=-

RESUME

Les dossiers de I80 éthyliques, hospitalisés à des degrés divers de l'intoxication alcoolique chronique, ont été étudiés.

Une biopsie hépatique a précisé chez chaque malade le degré des altérations parenchymateuses.

Dans un premier chapitre, est définie la technique d'étude anatomopathologique et sont exposées les lésions observées, qui permettent de classer ces malades en cinq groupes.

Le chapitre suivant est consacré à l'étude clinique des malades à l'intérieur de chacun des groupes ainsi définis.

Une étude comparative anatomo-biologique est consacrée à quelques explorations fonctionnelles hépatiques, ainsi qu'à des perturbations hématologiques et de l'azotémie.

Un tableau récapitulatif résume les principales altérations biologiques et constatations cliniques particulières à chaque degré d'altération hépatique.

La valeur des examens cliniques et biologiques est discutée et la place capitale de l'histologie hépatique est soulignée dans le cadre de l'intoxication alcoolique.